

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen

Untersuchung der Immunglobulinklassen antinukleärer
Faktoren im Verlauf von Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Scheuermann, Rainer
aus Offenbach/Main

Gießen 1980

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen

Untersuchung der Immunglobulinklassen antinukleärer
Faktoren im Verlauf von Erkrankungen aus dem
rheumatischen Formenkreis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von

Scheuermann, Rainer
aus Offenbach/Main

Gießen 1980

In Dankbarkeit Herrn Otto Gröbel gewidmet



Dekan : Prof. Dr. Ringleb

1. Berichterstatter : P.D. Dr. Helmke

2. Berichterstatter : Prof. Dr. Mueller-Eckhardt

Kommissionsgutachter : P.D. Dr. Bhakdi

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1.	Einleitung	1
2.	Diagnose der zu untersuchenden Erkrankungen	3
2.1.	Diagnose des Lupus erythematodus disseminatus (LED)	3
2.2.	Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA)	4
2.3.	Diagnose der Sklerodermie (PSS)	4
3.	Material und Methoden	6
3.1.	Immunfluoreszenzoptische Nachweisverfahren	6
3.1.1.	Indirekte Immunfluoreszenz auf Rattenleberschnitten	6
3.1.1.1.	Reagentien und Vorbereitung der Rattenleberschnitte	6
3.1.1.2.	Nachweis der Immunglobulinklassen und der Komplementfixation	6
3.1.1.3.	Auswertung der Fluoreszenz auf Rattenleberschnitten	7
3.1.2.	Immunfluoreszenz - Absorptionstechnik auf hämolysierten Vogelerythrozytenkernen	9
3.1.2.1.	Reagentien und Vorbereitung der Vogelerythrozyten	9
3.1.2.2.	Auswertung der Immunfluoreszenz auf hämolysierten Vogelerythrozytenkernen	10
3.1.2.3.	Austitrieren der Patientenserum mit einer linearen Verdünnungsreihe	11
3.2.	Radioimmunologische Nachweisverfahren der DNS- Antikörper	12
3.2.1.	Gewinnung des mit 5-(¹²⁵ J)-Jod-2-deoxyuridin markierten Antigens	12
3.2.1.1.	Zellkultur	12
3.2.1.2.	Extraktion der markierten DNS	12
3.2.1.3.	Prüfung der Reinheit der DNS	13
3.2.2.	Ammoniumsulfatfällung (Farr-Technik)	14
3.2.3.	Doppelantikörpertechnik	14
4.	Resultate	15
4.1.	Herstellung des mit 5-(¹²⁵ J)-Jod-2-deoxyuridin markierten Antigens	15
4.2.	Verteilung der Anti-DNS-Immunglobuline	16
4.3.	Übersicht über die Immunglobulinklassen und deren Komplementfixation	18
4.4.	Kasuistische Darstellung der Resultate	21

4.4.1.	Die Verlaufsbeobachtungen der LED-Patienten	22
4.4.2.	Die Verlaufsbeobachtungen der Sklerodermie- patienten	53
4.4.3.	Die Verlaufsbeobachtungen der Patienten mit rheumatoider Arthritis	57
5.	Diskussion	69
5.1.	Methoden	69
5.2.	Verlaufsbeobachtungen bei den LED-Patienten	71
5.3.	Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit Sklerodermie und rheumatoider Arthritis	73
6.	Zusammenfassung	78
7.	Literaturliste	79

1. Einleitung

Bei verschiedenen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis treten antinukleäre Antikörper gegen Bestandteile der Zellkerne auf, wie: Nukleoproteine, native und denaturierte DNS, Histone, pufferlösliche Proteine, Nukleoli, RNS, Sm-Antigen und lösliche Kernrezeptoren.

Diese Arbeit soll bei einer LED-Patientengruppe und im Vergleich dazu bei zwei kleinen Patientengruppen mit PSS und RA die Immunglobulinklassen der DNS-Antikörper und Antikörper gegen pufferlösliche Proteine, die Komplementfixation und die Titer der antinukleären Antikörper untersuchen.

Tierexperimentelle Untersuchungen der Ig-Klassen der Antikörper durch Alpers (ALPERS, J.H.; M.W. STEWARD und F.J. SOOTHILL, 1972) zeigen, daß nach einem Umschlag der Immunglobulinklassen der Anti-DNS-Antikörper, die zunächst als Antikörper der IgM-Klasse auftreten, zur IgG-Klasse es zu einer Progression der Autoimmunerkrankungen kommt. Über die Bedeutung der Antigen-Spezifität der Antikörper geben Untersuchungen von Izui (IZUI, S.; P.H. LAMPERT; G.J. FOURNIE; H. TURLER and P.A. MIESCHER, 1977) Aufschluß. Sie beschreiben, daß die im Tierexperiment durch Lipopolysaccharide induzierten Antikörper sich zunächst gegen denaturierte DNS und erst im Verlauf gegen native DNS richten. Es stellt sich somit für die klinischen Krankheitsbilder die Frage, inwieweit es im Verlauf der oben erwähnten Erkrankungen zu einer Änderung der Immunglobulinklassen und der Spezifität der antinukleären Antikörper kommt, und in welchem Umfang solche Veränderungen mit dem Krankheitsverlauf und der Therapie korrelieren.

Die Patienten sollen über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, und während dieser Zeit müssen Seren antinukleäre Antikörper vorweisen. Da aber antinukleäre Antikörper bei RA und PSS seltener sind als beim LED, handelt es sich hierbei um selektionierte Patientengruppen, die allein für diese Krankheits-

bilder demgemäß insgesamt nicht repräsentativ
sein können.

2. Diagnose der zu untersuchenden Erkrankungen
- 2.1. Diagnose des Lupus erythematosus disseminatus (LED)

Zur Diagnose des LED stehen die von der ARA (American Rheumatism Association) empfohlenen, von Cohen (COHEN, A.S.; W.E. REYNOLDS; E.C. FRANKLIN; J.P. KULKA; M.W. ROPES; L.E. SCHULMANN and S.L. WALLACE, 1971) erstellten und von Helmke (HELMKE, K.; B. SCHAELEN; K. FEDERLIN, 1976) modifizierten Kriterien zur Verfügung.

Tab. 2.1. Kriterien zur Diagnose des LED

1. Erythema (Schmetterlings-, Periunguales)
2. Diskoide Lupusform
3. Raynaud-Phänomen
4. Alopezie
5. Photosensitivität
6. Ulcera im Mund oder Nasopharynx
7. Arthritis ohne Deformierungen
8. Falsch pos. Lues-Reakt. (chron.)
9. Proteinurie über 1g/die
10. Zylinder im Harn
11. Serositis
12. ZNS-Symptome (Krämpfe, Psychosen)
13. Hämatol. Veränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombocytopenie)
14. Hoher Titer antinukleärer Faktoren
LE - Zellen
15. Anti-DNS-Antikörper (Ery-Methode)
16. Erniedrigtes Serumkomplement (C₃)
unter 50mg % und/oder erhöhtes IgG
über 2000mg %

Kriterien zur Diagnose eines LED:

Punkte 1 - 14 entsprechen den ARA-Kriterien, Punkte 15 - 16 einer Modifikation von Helmke (HELMKE et al., 1976). Beim Vorliegen von vier dieser Kriterien handelt es sich um einen LED. Eine pathogenetische Bedeutung wird den Antikörpern gegen native DNS beim LED zugesprochen (KOFFLER, D.; P.H. SCHUR and H.G. KUNKEL, 1967; DIXON, F.J.; M.B.A. OLDSTONE and G. TONIETTI, 1971). Diese Antikörper gegen native DNS sind für die Diagnostik des LED weitgehend krankheitsspezifisch (ADLER, M.K.; A. BAUMGARTEN; B. BECHT and N.J. SIEGEL, 1975; HELMKE, K.; B. SCHAELEN; K. FEDERLIN, 1977; MAINI, R.N., 1977).

2.2. Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA)

Die Diagnose RA wird entsprechend den Kriterien der ARA (American Rheumatism Association) gestellt und nach Stadien des Krankheitsprozesses klassifiziert (STEINBROCKER, M.D.; C.H. TRAEGER and R.C. BATTERMANN, 1949).

Tab. 2.2. Rheumatoide Arthritis: Diagnostische Kriterien

1. Morgendliche Gelenksteife
 2. Bewegungs- oder Druckschmerz in mindestens einem Gelenk
 3. Weichteilschwellung und/oder Erguß: mindestens ein Gelenk
 4. Schwellung mindestens eines weiteren Gelenkes nach max. 3 Monaten
 5. Symmetrische Gelenkschwellung (nicht Fingerendgelenke). Finger- und Zehengrund- und -mittलगelenke nicht absolut symmetrisch: Dauer der Symptome 1 - 5: mindestens 6 Wochen
 6. Subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, Streckmuskeln oder juxta-artikulär
 7. Typische Röntgenbefunde, mindestens gelenknahe Osteoporose
 8. Positiver Rheumatoid-Faktor-Test mit einer in höchstens 5% falsch-positiv reagierenden Methode
-
9. Synovialflüssigkeit: schwache Muzinpräzipitation (bei Ansäuerung)
 10. Histologische Veränderungen der Synovialmembran: mindestens 3 Charakteristika
 11. Sichere histopathologische Veränderungen in subkutanen Knoten

Kriterien der American Rheumatism Association zur Diagnose einer RA:

Klassische RA: mindestens 7 Kriterien

Sichere RA: 5 - 6 Kriterien

Wahrscheinliche RA: 3 - 4 Kriterien

2.3. Diagnose der Sklerodermie (PSS)

Bei der PSS ist die Diagnose vor allem in den Anfangsstadien kritisch, da keine eindeutigen klinischen Symptome und keine serologisch- oder immunologisch-diagnostischen Parameter vorliegen. Zur Diagnose muß daher neben den klinischen Symptomen wie Raynaud-Phänomen, Gelenksbeschwerden, Sklerodaktylie,

Sklerosierung der Schleimhäute, Oesophagus-,
Dünndarm- und Lungenbeteiligung der histologische
Befund hinzugezogen werden (RODNAN, P.G.; E.LIPINSKI
and J.LUKSICK, 1979).

3. Material und Methoden

3.1. Immunfluoreszenzoptische Nachweisverfahren

Zum Nachweis antinukleärer Antikörper dienen die indirekte Immunfluoreszenz auf Rattenleberschnitten und die Absorptionsmethode auf Kernen hämolysierter Vogelerthrozyten.

3.1.1. Indirekte Immunfluoreszenz auf Rattenleberschnitten (HOLBOROW, E.I.; D.M.WEIR und C.D.JOHNSON, 1957)

3.1.1.1. Reagentien und Vorbereitung der Rattenleberschnitte Reagentien:

- a) NaCl - Phosphatpuffer, pH7,2; 42,5g NaCl, 6,7g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$, 1.95g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ auf 5000 ml mit demineralisiertem Wasser auffüllen;
- b) FITC-markiertes Anti-IgG (Firma Medac)
FITC-markiertes Anti-IgA (Firma Medac)
FITC-markiertes Anti-IgM (Firma Medac)
FITC-markiertes Anti- C_3 (Firma Medac)
FITC-markiertes Anti- C_4 (Firma Behring)
- c) Von einer frisch entnommenen Rattenleber wird ein Block mit einer Kantenlänge von 5mm geschnitten und dieser in einen auf -25°C vorgekühlten Kryo-Stat (Fa Jung) auf -45°C schnellgefroren. Anschließend werden auf einen mit Aceton gereinigten Objektträger 4μ dicke Kryo-Statschnitte aufgetragen.

3.1.1.2. Nachweis der Immunglobulinklassen und der Komplementfixation

Das zur Untersuchung bestimmte Patientenserum muß im Verhältnis 1:10 mit Phosphatpuffer verdünnt werden. Der Rattenleberschnitt wird mit dieser Verdünnung überschichtet und in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur für eine halbe Stunde inkubiert. Danach ist der Objektträger 3 x 5 Minuten in Phosphatpuffer zu waschen und anschließend mit dem jeweiligen FITC-markierten Antihumanserum zu überschichten. Für jedes Patientenserum sind drei Ansätze und Überschichtung mit Anti-IgG, Anti-IgA- und Anti-IgM-Serum nötig. Die überschichteten Objektträger werden nun für eine weitere halbe Stunde in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur inkubiert. Hiernach werden die Objekt-

träger erneut in Puffer gewaschen, nach Trocknung mit einer Glycerin-Phosphatpufferlösung im Verhältnis 1:3 eingedeckt und unter dem Fluoreszenzmikroskop mit Auflicht (Fa Zeiß) beurteilt. Zum Nachweis der Komplementfixation wird das Patientenserum bei $+56^{\circ}\text{C}$ für eine halbe Stunde im Wasserbad dekomplementiert. Danach wird dem Patientenserum frisches komplementhaltiges Serum eines ANF-negativen Spenders zugegeben. Um eine Verdünnung des Patientenserum von 1:10 zu erhalten, beträgt das Verhältnis von Patientenserum zu Spenderserum zu Phosphatpuffer 1:2:8.

Der Nachweis auf der Rattenleber erfolgt dann wie vorher für die Immunglobulinklassen, nur wird der Objektträger jetzt mit einem FITC-markierten Antihuman- C_3 und -C_4 überschichtet.

- 3.1.1.3. Auswertung der Fluoreszenz auf den Rattenleberschnitten
Es lassen sich unter dem Fluoreszenzmikroskop folgende Immunfluoreszenzmuster erkennen:

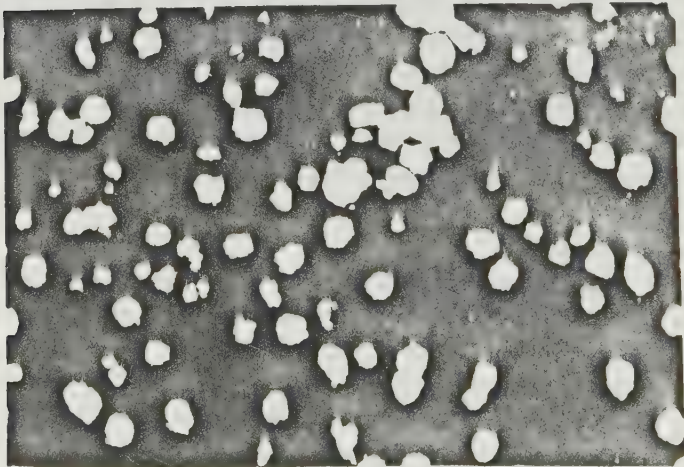


Abb. 3.1. homogene Kernfluoreszenz

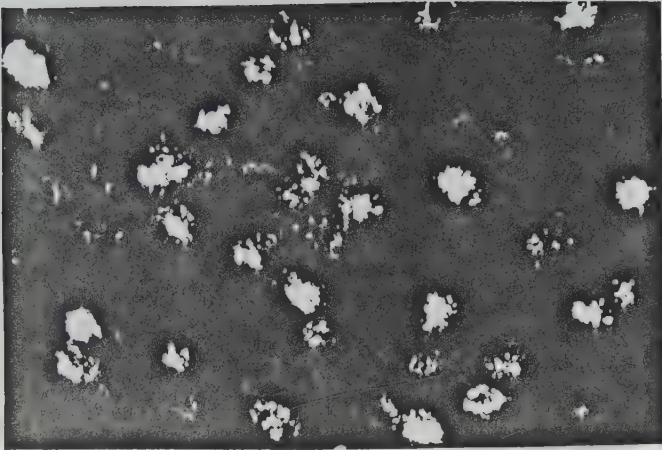


Abb. 3.2. gesprenkelte Fluoreszenz

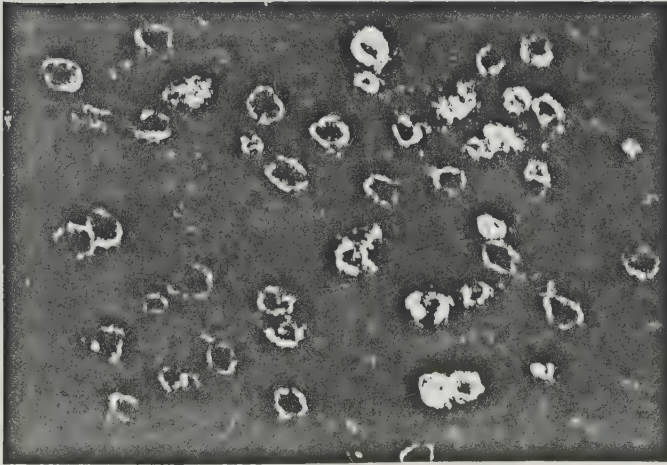


Abb. 3.3. ringförmige Fluoreszenz

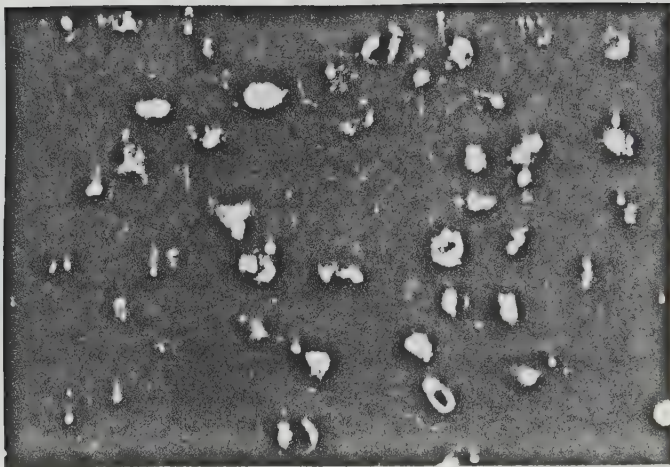


Abb. 3.4. punktförmige Fluoreszenz

3.1.2. Immunfluoreszenz - Absorptionstechnik auf hämolysierten Vogelerythrozytenkernen (HELMKE, K.; WÖLKE, U.; FEDERLIN, K. 1974; FISCHER, K. und E. DORSZEWSKI 1965)

3.1.2.1. Reagentien und Vorbereitung der Vogelerythrozyten
Reagentien wie unter 3.1.1.1. Zusätzlich wird eine DNS-Lösung angesetzt:

- a) 5mg DNS aus Kälberthymus (Fa Merck) gelöst in 2,5ml Citratpuffer pH7,
- b) denaturierte DNS zunächst wie a), dann aber 10 Minuten auf $+100^{\circ}\text{C}$ im Wasserbad erhitzen und danach rasch abkühlen.

Kernpräparation mit Vogelerythrozyten:

Dünne Ausstriche gewaschener Taubenerythrozyten (Fa BAG) auf azetongereinigten Objektträgern werden zunächst nach dem von FISCHER und DORSZEWSKI angegebenen Verfahren zweimal mit 0,2 N Salzsäure für 2 - 3 Minuten behandelt. Anschließend erfolgt eine Trocknung der Objektträger in einem Wärmeschrank. Durch dieses Verfahren kommt es neben der Hämolyse auch zu einer Sprengung der Kernmembran und zu weitgehender Ausschwemmung löslicher Proteine und Histone (HARBERS, E. 1965). Auf dem Objektträger verbleiben somit nur DNS-Proteinkomplex und freie DNS, die zum Teil durch die Behandlung denaturiert ist (HARBERS, E. 1968).

Drei Stellen des Objektträgers werden mit einem Diamant-schreiber markiert (A,B,C). Das Patientenserum wird im Verhältnis 1:5 mit Phosphatpuffer verdünnt, und von jeder Verdünnung werden drei Proben zu je 0,1 ml (A,B,C) an-gesetzt. Zu A werden 0,1 ml Phosphatpuffer, zu B 0,1 ml einer 25prozentigen nativen DNS-Lösung und zu C 0,1 ml einer 25prozentigen hitzedenaturierten DNS-Lösung gegeben. Diese Proben werden eine Stunde bei ständigem Schütteln in einem auf +37°C erwärmten Wasserbad inkubiert. Die Objektträger müssen anschließend an den markierten Stellen mit den Proben überschichtet und eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur in einer feuchten Kammer inkubiert werden. Nach dreimaligem Abspülen der Objektträger mit Phosphatpuffer erfolgt die Überschichtung mit FITC-markiertem Antihumanserum. Für jedes Patientenserum sind drei Ansätze und Überschichtung mit Anti-IgG-, Anti-IgA- und Anti-IgM-Serum nötig. Nun erfolgt eine erneute Inkubation für eine halbe Stunde in der feuchten Kammer. Nach der Inkubation werden die Objektträger mit Phosphat-puffer gewaschen und anschließend in einer Glyzerin-Phosphatpuffer-Lösung im Verhältnis 1:3 eingedeckt und unter dem Fluoreszenzmikroskop beurteilt. Der Nachweis der Komplementfixation erfolgt ähnlich wie unter 3.1.1.2. beschrieben, nur daß jetzt die Absorptionstechnik auf hämolysierten Vogelerythrozytenkernen anstatt der indirekten Immunfluoreszenz auf Rattenleber angewandt wird.

3.1.2.2. Auswertung der Immunfluoreszenz auf hämolysierten Vogel-erythrozytenkernen

Hierbei werden folgende Phänomene beobachtet:

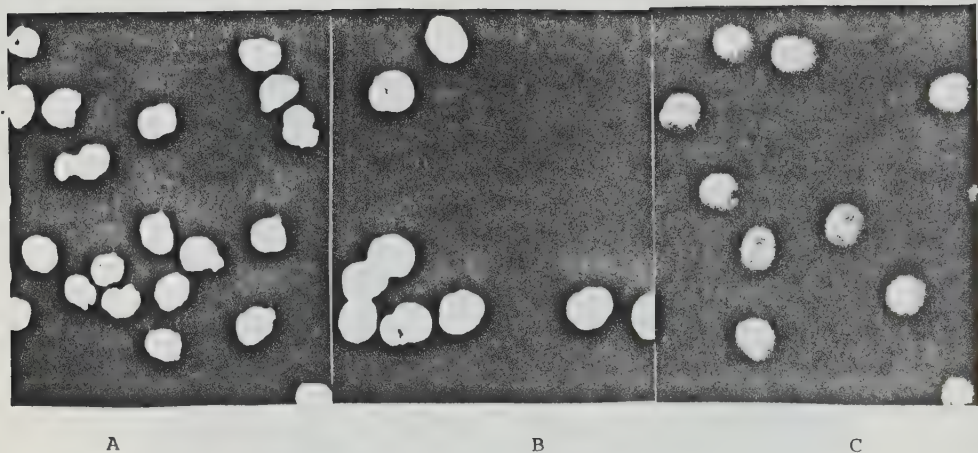


Abb. 3.5. Fluoreszenz auf A und B; C ist abgeschwächt oder nahezu dunkel. Es sind lediglich Antikörper gegen denaturierte DNS vorhanden.

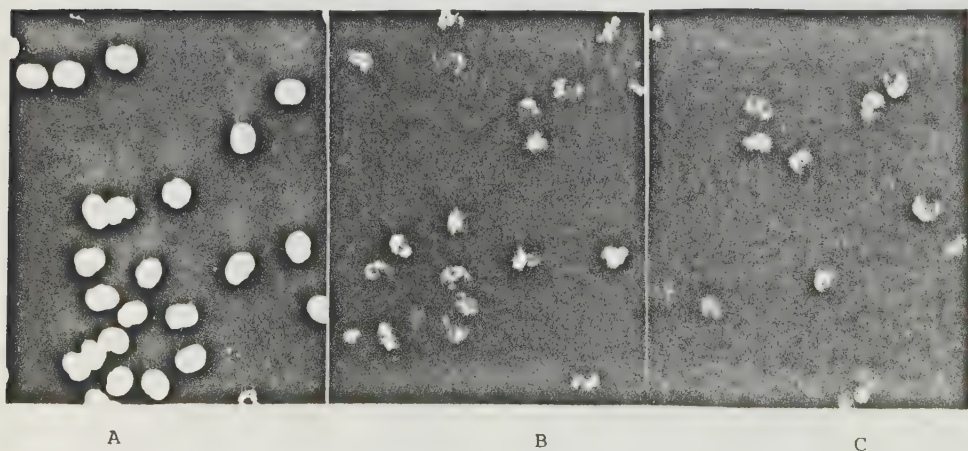


Abb. 3.6. Fluoreszenz nur auf A; B und C keine oder nur abgeschwächte Fluoreszenz. Es liegen Antikörper gegen native und denaturierte DNS vor.

3.1.2.3. Austitrieren der Patientenseren mit einer linearen Verdünnungsreihe

Kyrostat-Leberschnitte und Vogelerythrozytenausstriche werden wie unter 3.1.1. und 3.1.2. vorbereitet. Von jedem Serum wird eine Verdünnungsreihe mit Phosphatpuffer

beginnend mit einer Verdünnung von 1:10 bis 1:1280, hergestellt. Diese Verdünnungen werden auf die vorbereiteten Objektträger aufgetragen und mit den in 3.1.1. und 3.1.2. beschriebenen Methoden weiterverarbeitet, nur daß anstatt der spezifischen FITC-markierten Antihumanseren jetzt ein polyvalentes FITC-markiertes Anti-IG (Fa Medac) aufgetragen wird. Unter dem Fluoreszenzmikroskop läßt sich nun erkennen, bis zu welchem Verdünnungsgrad eine Fluoreszenz auf der Rattenleber und eine Absorption auf den hämolysierten Vogelerythrozytenkernen sichtbar sind.

3.2. Radioimmunologische Nachweisverfahren der DNS-Antikörper

3.2.1. Gewinnung des mit 5-(¹²⁵J)-Jod-2-deoxyuridin markierten Antigen

3.2.1.1. Zellkultur

Hela-Zellen (Kat.Nr. H 3002; Stamm: American Type Culture Collection) werden in einem mit 5% CO₂ begasten Brutschrank (Fa Heräus) in offenen Kulturen gezüchtet. Als Kulturmedium wird Minimal Essential Medium mit Earles Salzen (Fa. Flow Laboratories) unter Zusatz von 10% fötalem Kälberserum (TC-Fetal Calf Serum, Fa. Flow Laboratories), 1% Antibiotic/Antimycotic (Fa. Gibco), 0,6% L-Glutamin 200 mMol (Fa. Gibco) und 0,5% Bykomycin (Fa. Byk Gulden) verwendet. Die Zellen werden in Kulturflaschen mit 120cm² Fläche (Fa. Flow Laboratories) gezüchtet. Jeder Flasche wird 30ml Kulturmedium zugegeben, und nach Absetzen und Anwachsen der Zellen auf dem Flaschenboden erfolgt die Hinzugabe von 250µci 5-(¹²⁵J)-Jod-2-deoxyuridine (Fa. Amersham). Die Kulturen werden bei +37°C in einem mit 95% Luft und 5% CO₂ begasten Brutschrank inkubiert. Die Inkubation wird beendet, wenn die Zellen sich vom Flaschenboden zu lösen beginnen. Die durchschnittliche Inkubationsdauer beträgt 72 Stunden, maximal 92 Stunden.

3.2.1.2. Extraktion der markierten DNS

Nach Abgießen des Kulturmediums wird 0,25% Trypsin in Hanks Lösung (Fa. Merck) auf den Zellrasen gegeben

und nach einer Minute abgeschüttet. Die Kulturflaschen werden dann solange in den Brutschrank gestellt, bis sich die Zellen vom Flaschenboden lösen. Die gelösten Zellen werden in 5ml physiologischem Kochsalz 0,9% in 20ml Reagenzgläsern (Fa. Braun) suspendiert und mit 1000 G bei +4°C fünf Minuten zentrifugiert. Nach Absaugen des Überstandes werden die Zellen erneut zweimal mit physiologischem Kochsalz 0,9% suspendiert und zentrifugiert. Die Extraktion der DNS wird bei +4°C entsprechend der Methode von MAMUR, 1961, durchgeführt: Die Zellen werden mit 5ml 1% Sodium-laurylsulfat in 1 M Natriumperchlorat pH 7,8 lysiert und 20 - 30 Minuten bei +4°C inkubiert. Nach der Inkubation werden 5ml mit Chloroform gesättigtes Wasser (Teile 1:1) sowie 1-2 Tropfen Isoamylalkohol (Fa. Merck) zugegeben und eine Minute lang auf dem Whirlmix geschüttelt. Nach der Zentrifugation mit 2000 G bei +4°C für 15 Minuten kann eine obere, wässrige Phase, die die DNS enthält, und eine untere, Chloroformphase unterschieden werden. In der Unterphase sind die gefällten Fette und Proteine sichtbar. Die DNS-haltige Phase wird abpipettiert und in ein frisches 20ml Reagenzglas gegeben. Die Chloroformfällung wird solange wiederholt, bis in der Zwischenphase kein Niederschlag mehr sichtbar ist. Nach dem Abpipettieren wird die wässrige Phase mit dem doppelten Volumen von absolutem Alkohol (Fa. Merck) überschichtet. Die DNS fällt dann in der Unterphase aus und kann nun mit einer über einem Bunsenbrenner zu einer Öse gebogenen Pasteupipette aufgespult werden. Die DNS wird in 0,15 M Citratpuffer, pH 7,4 (0,015 M bi-Natriumcitrat, 0,15 M Natriumchlorid) gelöst. Zur Herstellung von Einzelstrang-DNS wird die von Hela-Zellen gewonnene Doppelstrang-DNS 10 Minuten auf 100°C erhitzt und anschließend schnell abgekühlt.

3.2.1.3. Prüfung der Reinheit der DNS

Mit einem Spektralphotometer wird die optische Dichte der DNS zwischen 240nm und 320nm gemessen und so auf Verunreinigungen überprüft. Von 260nm bis 280nm zeigt die Kurve der DNS einen steilen Abfall. Verunreinigungen durch Proteine sind bei 280nm sichtbar, da dort deren

Extinktionsmaximum liegt. Die Konzentration der DNS wird bei 260nm bestimmt und nach der Formel $OD_{260} \times 58 = \text{konz. DNS } (\mu\text{g DNS/ml})$ (HARBERS, 1969) berechnet.

3.2.2. Ammoniumsulfatfällung (Farr-Technik)

Nach der Methode von WOLD, R.T., F.E. YOUNG, E.M. TAN, R.S. FARR, 1968, FARR, R.S., 1958, erfolgt eine Bestimmung der DNS-Antikörper. 2 x 50 l des 1:10 mit Boratpuffer pH 7,8 (0,15 M Boratsäure krist., Fa. Merck, 0,15 M Natriumchlorid, Fa. Merck) verdünnten Patientenserum werden mit jeweils 50 μl ^{125}J -markierten ss-DNS (=0,1 μg) und 50 μl ^{125}J -markierten ds-DNS (=0,1 μg) je Probe 16 Stunden lang bei +4°C inkubiert. Anschließend werden jeweils 100 l gesättigte Ammoniumsulfatlösung hinzugegeben und die Proben 30 Minuten lang mit 2000 G zentrifugiert. Nach Absaugen des Überstandes wird die Aktivität im Präzipitat mit einem Gamma-Zähler gemessen. Das Ergebnis wird im Prozent gebundener DNS angegeben. Als Bezugswert gilt die Gesamtaktivität, die je Probe hinzugegeben wird.

3.2.3. Doppelantikörpertechnik

Hierbei wird die von GLASS, D.N., J. CAFFIN, R.N. MAINI, J.T. ACOTT, 1973, angegebene Methode angewendet. Zunächst geht man nach der Farr-Technik vor. Nach der Inkubationszeit von 16 Stunden werden jedoch 100 μl eines präzipitierenden Anti-Humanglobulin hinzugegeben. Anti-Human-IgG-Serum von der Ziege (Fa. Antibodies Inc.), Anti-Human-IgA-Serum von der Ziege (Fa. Wellcome), Anti-Human-IgM-Serum von der Ziege (Fa. Wellcome). Die Proben werden für 16 Stunden bei +4°C inkubiert. Es erfolgt dann eine Zentrifugation von 60 Minuten Dauer mit 3000 G. Nach Absaugen des Überstandes wird die Aktivität des Präzipitats im Gammazähler gemessen. Das Ergebnis wird ebenfalls im Prozent gebundener DNS angegeben. Als Bezugsgröße gilt die Gesamtaktivität, die je Probe hinzugegeben wird.

4. Resultate

4.1. Herstellung des mit 5-(^{125}J)-Jod-2-deoxyuridin markierten Antigens

Die spektralphotometrische Messung der extrahierten $^{125}\text{-IUDR-DNS}$ ergab eine Konzentration von $49,3 \mu\text{g/ml}$. Die Aktivität lag anfangs bei $4,72 \cdot 10^{-2} \mu\text{Ci}/\mu\text{g DNS}$. Abb. 4.1. zeigt die Absorptionskurve der DNS: Der Quotient von 260 nm zu 280 nm muß über 1,8 liegen, dann wurde ausreichend gereinigte DNS präpariert (HARBER, S.E., 1969).

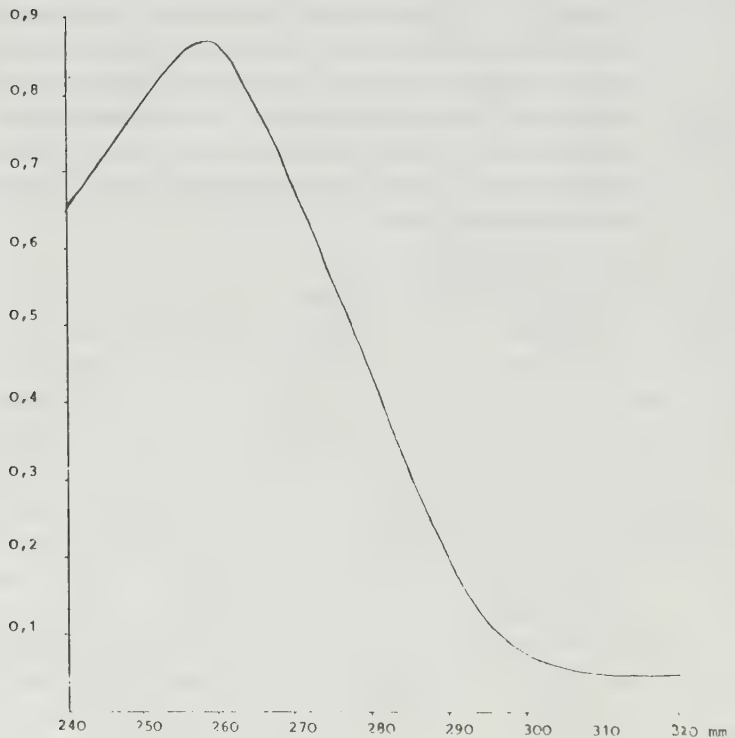


Abb. 4.1. Spektralphotometrische Messung der optischen Dichte von $^{125}\text{-IUDR-DNS}$. Ordinate = Wellenlänge in nm, Abszisse = optische Dichte.

4.2. Verteilung der Anti-DNS-Immunglobuline

Mit der Doppelantikörpermethode lassen sich spezifisch die einzelnen Antikörperklassen bestimmen.

Ein Normwert wurde mit der zweifachen Standardabweichung der %-gebundenen DNS von der ANA-negativen Kontrollgruppe festgelegt.

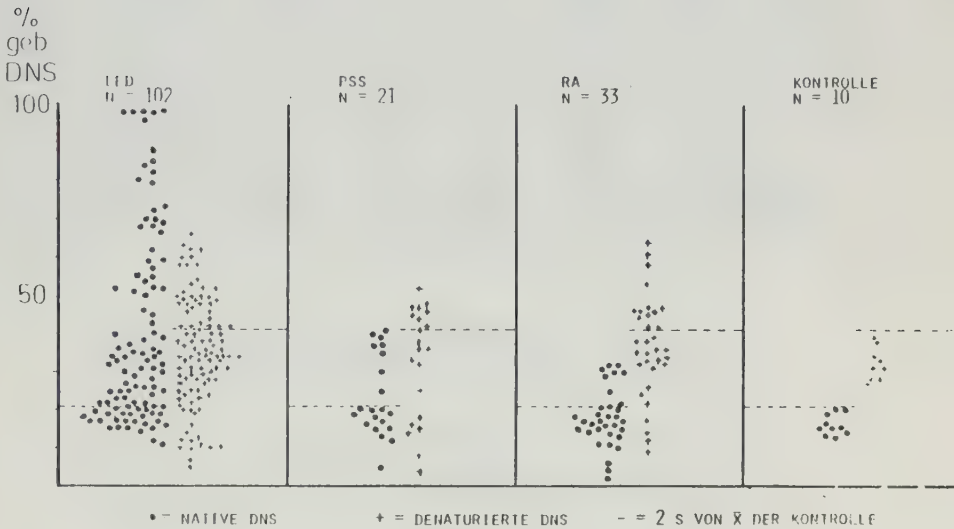


Abb. 4.2. Anti-DNS-Immunglobuline der IgG-Klasse (Doppelantikörpermethode). Normwert ds-DNS = 21%, ss-DNS = 40%

Abbildung 4.2. zeigt die Antikörper der IgG-Klasse. Die Antikörper in den LED-Patienten-Seren vermögen native DNS bis zu 98% und denaturierte DNS bis zu 70% zu binden. Die Antikörper der Sklerodermie-Patienten binden deutlich weniger DNS: native bis zu 42%, denaturierte bis zu 52%. Die Antikörper in den Seren der Patienten mit rheumatoider Arthritis binden native DNS bis zu 33% und denaturierte DNS bis zu 68%.

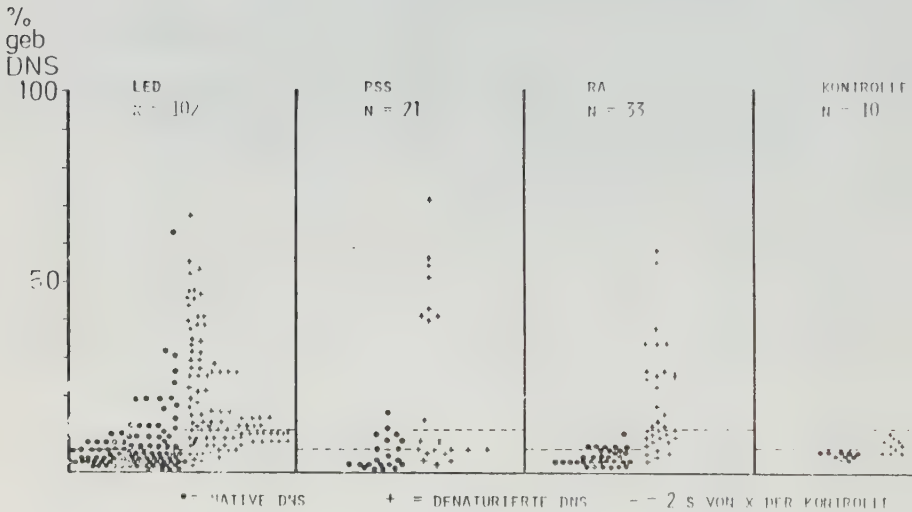


Abb. 4.3. Anti-DNS-Immunglobuline der IgA-Klasse (Doppelantikörpermethode). Normwert ds-DNS = 10%, ss-DNS = 12%.

Abbildung 4.3. zeigt, daß bei den Antikörpern der IgA-Klasse die LED-Patienten-Seren - mit Ausnahme von einem Serum mit 64% - bis zu 33% native DNS und bis zu 68% denaturierte DNS binden.

Die Sklerodermie-Patienten-Seren binden 18% der nativen DNS und maximal 72% der denaturierten DNS.

Die Seren der Patienten mit rheumatoider Arthritis binden 10% der nativen und 58% der denaturierten DNS.

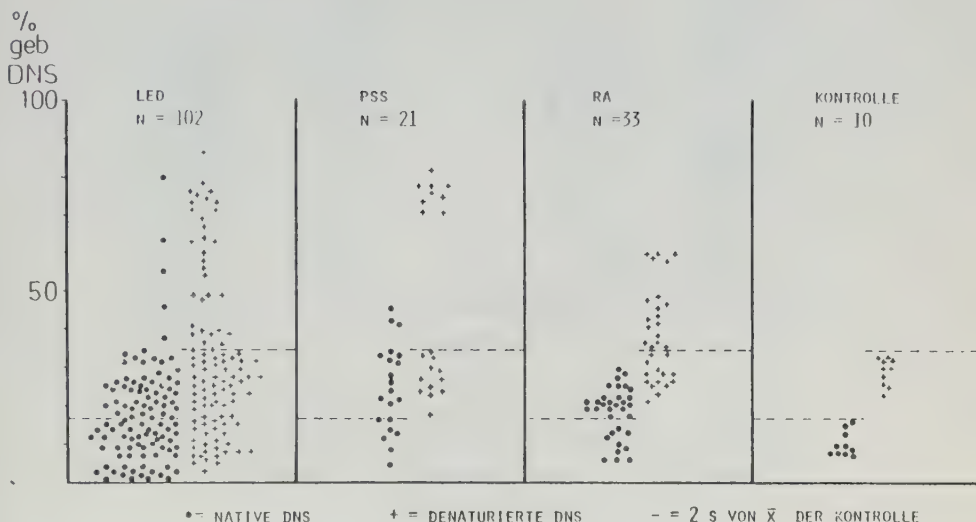


Abb. 4.4. Anti-DNS-Immunglobuline der IgM-Klasse (Doppelantikörpermethode). Normwert ds-DNS = 16%, ss-DNS = 35%.

Bei Antikörpern der IgM-Klasse in der Abbildung 4.4. binden die LED-Patienten-Seren - bis auf fünf Seren, die bis zu 70% native DNS binden - überwiegend bis zu 38% native DNS. Denaturierte DNS wird bis zu 88% gebunden.

Die Sklerodermie-Patienten-Seren binden bis zu 47% native DNS und bis zu 82% denaturierte DNS.

Die Seren der Patienten mit rheumatoider Arthritis binden bis zu 30% native und bis zu 60% denaturierte DNS.

4.3. Übersicht über die Immunglobulinklassen und deren Komplementfixation

Von allen beobachteten Verläufen wurden die Untersuchungsergebnisse der Seren der jeweiligen Krankheit geordnet, zusammengefaßt nach der Spezifität der jeweiligen Antikörper: ds-DNS, ds-DNS und ss-DNS, ss-DNS, Kernproteine auf Leberschnitten in Säulendiagrammen dargestellt.

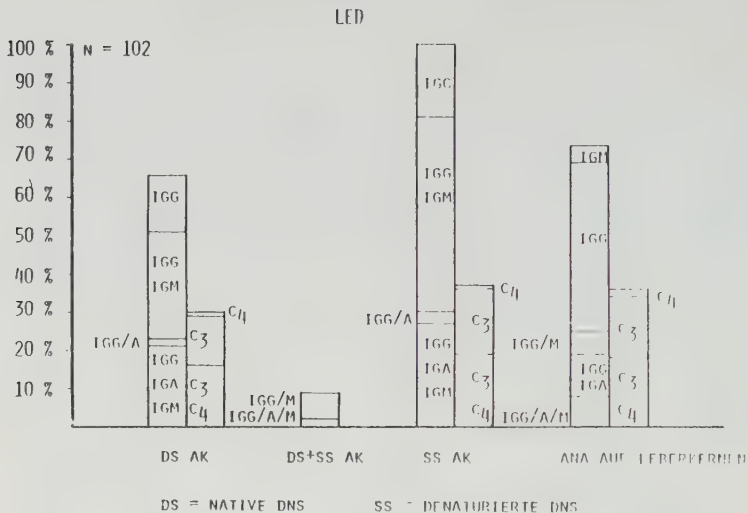


Abb. 4.5. Immunglobulinklassen und Komplementfixation beim LED - nachgewiesen mit der kombinierten Immunfluoreszenz-Absorptions-Methode.

1. Gruppe = DS-AK: In 67% der LED-Seren sind Antikörper gegen native DNS vorhanden. Diese Antikörper treten in einzelnen Seren in unterschiedlichen Kombinationen auf. Gültig ist für alle, daß während der Zunahme einer Krankheitsaktivität häufig die Kombination IgG-IgA-IgM zu finden ist.

Von den 67% Seren mit Antikörpern gegen native DNS vermögen die Hälfte (30% aller Seren) Komplement C₃ und C₄ zu fixieren.

2. Gruppe = DS + SS-AK: 9% aller Seren zeigen Antikörper unterschiedlicher Spezifität. Bei allen auftretenden Kombinationen sind nur die Antikörper der IgM-Klasse gegen native DNS gerichtet.

3. Gruppe = SS-AK: Alle untersuchten Seren weisen Antikörper gegen denaturierte DNS auf, was auf die vorher getroffene Auswahl von nur ANF-positiven Seren zurückzuführen ist. 38% dieser Seren vermögen mit ihren denaturierten DNS-Antikörpern Komplement zu fixieren.

4. Gruppe = ANA auf Leberkernen: Bei 77% der untersuchten Seren lassen sich ANA auf Leberkernen nachweisen, von denen die Hälfte Komplement fixiert (38%).

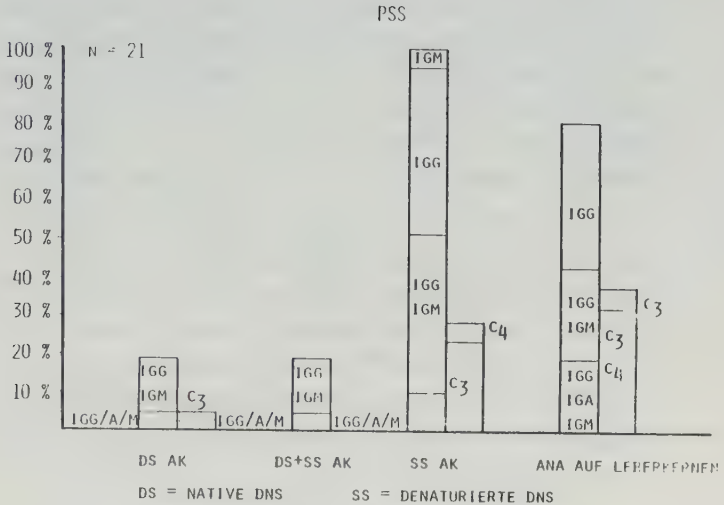


Abb. 4.4. Immunglobulinklassen und Komplementfixation bei der PSS - nachgewiesen mit der kombinierten Immunfluoreszenzmethode.

1. Gruppe = DS-AK: Bei der Sklerodermie weisen nur 20% der untersuchten 21 Seren (20% = 4 Seren) Antikörper gegen native DNS auf, davon nur in einem Serum mit Komplementfixation.
2. Gruppe = DS + SS-AK: Bei 20% (= 4 Seren) finden sich Antikörper mit unterschiedlicher Spezifität gegen ds- und ss-DNS.
3. Gruppe = SS-AK: In allen Seren sind Antikörper gegen denaturierte DNS nachzuweisen, von denen 24% (= 5 Seren) Komplement fixieren.
4. Gruppe = ANA auf Leberkernen: ANA auf Leberkernen finden sich bei 81% aller Sklerodermie-Patienten-Seren, die zur Hälfte (= 38%) Komplement binden.

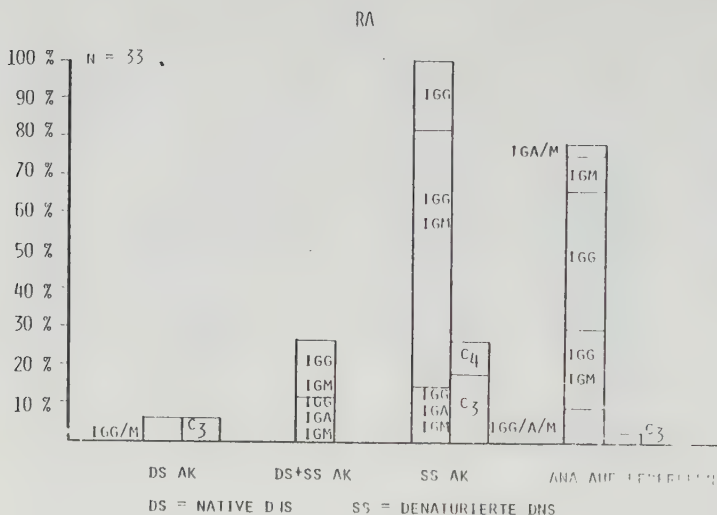


Abb. 4.7. Immunglobulinklassen und Komplementfixation bei der RA - nachgewiesen mit der kombinierten Immunfluoreszenzmethode.

1. Gruppe = DS-AK: Mit 33 Seren von Patienten, die an rheumatoider Arthritis erkrankt sind, lassen sich bei 6% (= 2 Seren) Antikörper gegen native DNS nachweisen, welche alle Komplement fixieren.
2. Gruppe = DS + SS-AK: 27% aller Seren haben Antikörper unterschiedlicher Spezifität.
3. Gruppe = SS-AK: Alle Seren haben wiederum Antikörper gegen denaturierte DNS, von denen 21% (= 7 Seren) Komplement binden.
4. Gruppe = ANA auf Leberkernen: ANA auf Leberkernen finden sich hier bei 79% aller Seren; nur ein Serum fixiert Komplement.

4.4. Kasuistische Darstellung der Resultate

Im folgenden werden die untersuchten Patienten-Seren in drei Gruppen - LED, PSS und RA - aufgeführt und einzeln tabellarisch dargestellt. Der Schwerpunkt wird auf die bei den eigenen Untersuchungen gewonnenen

Ergebnisse gelegt. Krankengeschichtliche Daten werden als klinische Aktivität aufgeführt. Die Proteinurie wird in allen Fällen gesondert aufgeführt, um eine Nierenbeteiligung besser zu dokumentieren. Für die Darstellung der Ergebnisse werden folgende Bezeichnungen und Abkürzungen verwendet:

X = ds-DNS = Doppelstrang (native) DNS
 O = ss-DNS = Einzelstrang (denaturierte) DNS
 L = Rattenleber = indirekte Immunfluoreszenz auf Rattenleber zum Nachweis pufferlöslicher Proteine.
 + = schwache Eiweißausscheidung bis 1g/Tag
 ++ = mittlere Eiweißausscheidung bis 5g/Tag
 +++ = hohe Eiweißausscheidung über 6g/Tag

4.4.1. Die Verlaufsbeobachtungen der LED-Patienten

Es wurden insgesamt 13 Fälle über einen Zeitraum von 8 Monaten bis 5 Jahren beobachtet. Für die klinische Aktivität wurde ein "Index zur Beurteilung der klinischen Aktivität des LED" (J.R.KALDEN, I.ZIMMER, H.DEICHER, 1976) verwendet.

Tab. 4.1.

Index zur Beurteilung der klinischen Aktivität des Lupus erythematoses visceralis				
Grad	0	1	2	3
Subjektiv				
a) Adynamia	a) keine	a) gering	a) vorhanden	a) ausgeprägt
b) Krankheitsgefühl	b) kein	b) gering	b) vorhanden	b) ausgeprägt
c) Arbeitsfähigkeit	c) normal	c) normal	c) eingeschränkt	c) aufgehoben
Zahl der befallenen Organe oder Organsysteme (x5)				
	0	1	2	> 3
BSG (1 Std.)	0-20	21-40	41-70	> 70
γ-Globulin (rel. %)	< 20	20-25	26-30	> 30
Klinisches Gesamturteil				
	inaktiv	mäßig aktiv	aktiv	hochaktiv

Die Berechnung der klinischen Aktivität erfolgt durch Addition der in der obersten Reihe aufgeführten Zahl (Grad) für subjektive Beschwerden, Organ-Befall (x5), Laborparametern und Gesamturteil. So wird z.B. für einen klinisch hochaktiven SLE eine Gesamtpunktzahl von 27 ermittelt.

Tab. 4.2.

Pat.: 1 P., Ch.: 26 J Q

Datum: 9/71 2/72 1/73 2/73 3/73 8/73 10/73 11/73 12/73 3/74

		% geb. DNS									
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	72	70	59	84	52	79	16	17	16	11
	IgA	8	3	3	7	2	7	1	2	1	2
	IgM	4	2	4	7	4	9	3	15	7	3
	Farr	38	69	77	55	30	56	9	8	8	7
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL
	IgA			L							
	IgM	XO	XO			XO	XO	XO			
	C ₃									XO	XO
	C ₄										XO
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber									
Serum- veru.	V.-Ery	1:40	1:40	1:80	1:80	1:80	1:80	1:40	1:40	1:40	1:40
	Ratten- leber	1:80	1:40	1:80	1:160	1:160	1:160	1:80	1:80	1:80	1:80
Klin. Aktivität		19	19	24	22	22	24	24	24	24	24
Proteinurie		+	+	++	+	+	++	+++	+++	+++	+++
Therapie	50 mg	Prednisolon									
	200 mg	Azathioprin Azathioprin Chlorambucil									

Die Erkrankung der Patientin begann 1970 mit Leistungsabfall, Gelenkbeschwerden, Fieber und einer Proteinurie. Im Frühjahr 1971 konnte die Diagnose LED aufgrund einer Endokarditis, Glomerulonephritis, eines Raynaud Phänomens und des Nachweises von LE-Zellen gestellt werden. Im beobachteten Zeitraum von 1971 bis 1974 kam es immer wieder zu Exazerbationen der Erkrankung.

Mit der Doppelantikörpermethode lassen sich in der Zeit vom September 1971 bis August 1973 IgG-anti-ds-DNS mit Bindungen bis 84% nachweisen, danach kommt es zu einem

Abfall der IgG-Antikörper. IgA- und IgM-anti-ds-DNS binden im Normalbereich. Der Farr-Assay zeigt ebenfalls vom September 1971 bis August 1973 positive Bindungen bis 77%. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich Antikörper der Klasse IgG gegen native, denaturierte DNS und gegen pufferlösliche Proteine im gesamten Beobachtungszeitraum nachweisen. Antikörper der Klasse IgA finden sich gegen pufferlösliche Proteine im Januar 1973. Antikörper der Klasse IgM lassen sich gegen native und denaturierte DNS von August 1971 bis Februar 1972 und von März 1973 bis Oktober 1973 nachweisen. Komplement-fixation findet mit C_3 im Dezember 1973 und mit C_3 , C_4 im März 1974 statt. Die Antikörper weisen mit der Absorptionsmethode Titer bis 1:80, ab Oktober 1973 1:40, mit der indirekten Immunfluoreszenz bis 1:160, an Oktober 1973 1:80 auf. Die klinische Aktivität steigt von 19 Punkten im September 1971 auf 24 Punkte im Januar 1973, sinkt auf 22 Punkte im Februar und März 1973 und steigt für den restlichen Beobachtungszeitraum auf 24 Punkte. Die Eiweißausscheidung liegt bei 2,5g/Tag in der Zeit von März bis August 1973, danach steigt die Eiweißausscheidung auf bis zu 15g/Tag an. Von diesem Zeitpunkt an ist die Patientin dialysepflichtig. Therapiert wurde die Patientin mit steigenden Dosen von Prednisolon von 20-30mg/Tag auf 50mg/Tag im Oktober 1973, dann wieder 20mg/Tag; mit Azathioprin 120mg/Tag 1972 bis Anfang 1973, 120mg/Tag vom März bis September 1973, vom Oktober bis November 1973 200mg/Tag; mit Chlorambucil 100mg/Tag im Dezember 1973, dann 60mg/Tag.

Zusammengefaßt bleibt der Verlauf der Erkrankung bei dieser Patientin über den gesamten Zeitraum klinisch hochaktiv. Es überwiegen die IgG-anti-ds-DNS, die präfinal deutlich abnehmen bei gleichzeitiger Abnahme der -Globuline und der nephrelometrisch nachgewiesenen IgG, IgA und IgM. Die Titer der Antikörper gegen ds-DNS liegen bei maximal 1:160 und sinken später auf 1:80. Die BSG der Patientin erreicht Werte von 124/150. Die Eiweißausscheidung steigt bis auf 15g/Tag an. Der Verlauf der Erkrankung scheint durch die Therapie

gering beeinflussbar; schließlich verstarb die Patientin im März 1974 an einer Kokkensepsis.

Von Fall 2 an (Tab. 4.3.) werden die Resultate nur noch gekürzt erläutert. Als Beispiel für eine ausführliche Darstellung dient der vorher beschriebene Fall (Tab. 4.2.).

Tab. 4.3.

Pat.: 2 L., F.; 40J ♀

Datum: 6.75 9.75 12.75 5.76 8.76

		geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	98	96	98	98	98
	IgA	23	19	17	12	10
	IgM	78	27	31	54	62
	Farr	90	89	75	96	91
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL
	IgA	XO	XOL	XO	XOL	XOL
	IgM	XO	XO	XO	XOL	XOL
	C ₃	XO	XO		XO	XOL
	C ₄	XO			XO	XOL
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber				
Serum- verd.	V.-Ery	1:320	1:160	1:320	1:1280	1:1280
	Ratten- leber	1:320	1:80	1:80	1:1280	1:1280
Klin. Aktivität		24	22	24	22	25
Proteinurie		+	++	+	+	+
Therapie	20 mg	100				
		Fluorocortolon				
	5 mg					
		Chlorambucil				

Beginn der Erkrankung 1969 mit Gelenkbeschwerden, Temperaturschüben bis 38,5°C und Auftreten von wiederholten Gesichtseythemen. August 1971 Diagnose eines LED mit Nieren- und Herzbeteiligung. Die Nierenpunktion ergab eine nekrotisierende Glomerulonephritis. Therapiert

wurde die Patientin bis zur Verlaufsbeobachtung mit Azathioprin, Methotrexat, Chlorambucil und Prednisolon.

Die radioimmunologischen Untersuchungen ergeben: IgG-anti-ds-DNS bis 98% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 23% Bindung; IgM-anti-ds-DNS bis 78% Bindung. Der Farr-Assay bindet bis 96% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich während der gesamten Verlaufsbeobachtung AK der Klassen IgG, IgA, IgM gegen ss- und ds-DNS nachweisen. Gegen pufferlösliche Proteine finden sich AK der Klasse IgG über die gesamte Beobachtung, AK der Klasse IgA im September 1975, Mai und August 1976, AK der Klasse IgM im Mai und August 1976. Komplementfixation findet im gesamten Verlauf außer im Dezember 1975 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:1280. Es handelt sich um einen klinisch hochaktiven LED mit maximal 25 Punkten im August 1976. Die Eiweißausscheidung liegt im Verlauf bei 1-4g/Tag. Therapiert wurde die Patientin mit Prednisolon 10-15g/Tag, ab August 1976 100mg/Tag in fallender Dosierung; mit Chlorambucil 2-2,5mg/Tag, ab September 1975 5mg/Tag.

Bei diesem hochaktiven Verlauf der Erkrankung finden sich deutlich Antikörper gegen native DNS in den Klassen IgG, IgA und IgM; die Klasse IgG überwiegt jedoch eindeutig. Die Titer der Antikörper steigen an auf bis zu 1:1280. Die klinische Aktivität erreicht bis zu 25 Punkten mit BSG-Werten von bis zu 100/118. Trotz der hohen klinischen Aktivität gibt die Patientin bis zum Mai 1976 ein subjektives Wohlbefinden an. Die Eiweißausscheidung erreicht bis zu 4g/Tag, nach der Verabreichung von 5mg Chlorambucil sinkt die Eiweißausscheidung auf 1g/Tag. Trotz hoher Gaben von Fluorcortolon zeigt sich im folgenden Verlauf keine weitere Besserung der Erkrankung.

Tab. 4.4.

Pat.: 3 N., K., 28.0 ♂

Datum: 2.76 4.76 6.76 8.76 9.76

		% geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	98	80	68	85	55
	IgA	62	30	19	31	19
	IgM	32	37	18	19	10
	Farr	72	19	13	13	21
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	XOL	XO	XO	XO
	IgA	XO	XO	XO	XO	
	IgM	XO	XO			
	C ₃	L	L	XOL	XOL	O
	C ₄			XOL	XOL	
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber				
Serum- verd.	V.-Ery	1:60	1:20	1:40	1:20	1:20
	Ratten- leber	1:320	1:40	<1:10	<1:10	<1:10
Klin. Aktivität		24	24	21	21	21
Proteinurie		+++	+++	+++	++	++
Therapie	60 mg	Prednison				
	250 mg	Azathioprin				

Beginn der Erkrankung 1975 mit Gelenkbeschwerden und Pleuritis. 1976 war der Patient stationär wegen einer Perimyocarditis mit Pleuraergüssen und einer Nephritis. Derzeit wurde serologisch die Diagnose LED gesichert, gleichzeitig wurde eine Beteiligung des Knochenmarks und des Cerebrums festgestellt.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 98% Bindung im Februar 1976; IgA-anti-ds-DNS 62% Bindung im Februar 1976, sonst bis 31%; IgM-anti-ds-DNS bis 37% Bindung. Der Farr-Assay bindet bis zu 72% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss- und ds-DNS während

der gesamten Verlaufsbeobachtung, gegen pufferlösliche Proteine im Februar und April 1976, AK der Klasse IgA gegen ss- und ds-DNS immer außer im September 1976, AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS im Februar und April 1976. Komplementfixation C₃ findet im gesamten Verlauf, C₄ im Juni und August 1976 statt. Mit der Serumverdünnung finden sich mit der Absorptionsmethode Titer bis 1:60, mit der indirekten Immunfluoreszenz bis 1:320. Es handelt sich um einen klinisch hochaktiven LED mit 24 Punkten im Februar und April 1976. Die Eiweißausscheidung liegt bei 13g/Tag, ab Juni/Juli 1976 8g/Tag. Therapiert wurde der Patient mit Prednison 60mg/Tag im Februar 1976, 10mg/Tag bis Juni 1976, danach 5mg/Tag; mit Azathioprin 100mg/Tag im Februar 1976, 250mg/Tag im April 1976, danach mit 150mg/Tag.

Die Antikörper gegen native DNS gehören den Klassen IgG, IgA und IgM an. Sehr hoch ist der Anteil an der Klasse IgG, und es ist auffällig, daß bei diesem Patienten die Klasse IgA DNS bis zu 62% bindet. Die Titer liegen bei 1:320 und sinken auf unter 1:10. Die klinische Aktivität liegt bei 24 Punkten und sinkt auf 21 Punkte. Die Eiweißausscheidung bleibt im gesamten Verlauf hoch und sinkt gegen Ende der Beobachtung leicht ab. Therapeutisch scheint die Gabe von Prednison und Azathioprin die Erkrankung zu beeinflussen, was durch den Abfall der Anti-ds-DNS-Antikörper, der Titer und der klinischen Aktivität angezeigt ist.

Tab. 4.5.

Pat.: 4 Z., R.: 44.1 ♂

Datum: 3.75 4.75 5.75 6.75 7.75 4.76 7.76

		% geb. DNS							
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	57	45	40	33	35	82	73	
	IgA	4	11	8	2	3	10	17	
	IgM	7	16	24	12	13	27	12	
	Farr	33	19	17	10	22	65	46	
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	OL	XOL	OL	OL	XOL	XOL	
	IgA		OL	O	L				
	IgM	XOL	XOL	XOL	XO	XO	XO	XO	
	C ₃	XO					XO	XO	
	C ₄	XO						XO	
		X = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber							
Serum- verd.	V.-Ery	1:40	1:40	1:160	1:40	1:80	1:80	1:40	
	Ratten- leber	1:40	1:80	1:80	1:20	1:40	1:40	1:40	
Klin. Aktivität		23	23	23	24	24	24	24	
Proteinurie		+++	++	++	+++	+++	+++	+++	
Therapie	60 mg	Prednisolon							
	75 mg	Indometacin							
	100 mg	Endoxan							

Beginn der Erkrankung 1971 mit Gelenkbeschwerden. 1973 wurde während eines stationären Aufenthaltes wegen einer akuten Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag die Diagnose LED gestellt. Die Nierenpunktion ergab eine intra- und extrakapilläre Glomerulitis mit Drahtschlingenphänomen. Im Juni 1976 wurde der Patient dialysepflichtig. Er verstarb zwei Jahre nach der Verlaufsbeobachtung an einer Perikarditis mit Perikarderguß, Lungenstau und Pleuraerguß.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS ansteigend Bindungen bis 82%; IgA-anti-ds-DNS

bis 17%; IgM-anti-ds-DNS bis 27%. Der Farr-Assay bindet ansteigend bis 76% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich AK der Klasse IgG gegen ds-DNS im März, Mai 1975 und im April, Juni 1976, gegen ss-DNS und pufferlösliche Proteine während der gesamten Verlaufsbeobachtung; AK der Klasse IgA gegen ss-DNS im April, Mai 1975, gegen pufferlösliche Proteine im April, Juni 1975; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS während der gesamten Verlaufsbeobachtung, gegen pufferlösliche Proteine im März, April und Mai 1975 nachweisen. Komplementfixation C_3 findet im März 1975 sowie im April, Juli 1976, C_4 im April 1975 und Juli 1976 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:160. Es handelt sich um einen klinisch hochaktiven LED mit 24 Punkten ab Juni 1975. Die Eiweißausscheidung liegt bei 11g/Tag im März 1975, 4g/Tag im Mai 1975, 9g/Tag bis 11g/Tag in der restlichen Beobachtungszeit. Therapiert wurde der Patient mit 60mg/Tag Prednisolon; 75mg/Tag Indometacin; 100mg/Woche Endoxan im June, Juli 1975.

Bei diesem Patienten kommt es gegen Ende der Beobachtung zum Anstieg der IgG-anti-ds-DNS im Radioimmuno-doppel-AK-Assay, während die Titer auf einer gleichen Höhe bleiben. Klinisch bleibt die Erkrankung hochaktiv mit hohen BSG-Werten bis 130/150. Das subjektive Befinden des Patienten entsprach der Schwere des objektiven klinischen Bildes. Die Eiweißausscheidung lag bei bis zu 11g/Tag. Unter der Therapie zeigt die Erkrankung bis zum Mai 1975 eine gleichbleibende klinische Aktivität. Der Anstieg der Antikörper gegen native DNS, der klinischen Aktivität sowie der Eiweißausscheidung wird durch die gleichbleibende Therapie nicht beeinflusst.

Tab. 4.6.

Pat.: 5 M., A.; 36J ♀

Datum: 9.71 5.72 6.74 8.76 4.77 6.77

		% geb. DNS					
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	30	34	88	43	55	39
	IgA	1	6	19	2	10	12
	IgM	1	9	9	13	25	12
	Farr	14	16	66	11	24	52
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XO	XO	XOL	XO	XO	XO
	IgA			XO		XO	XO
	IgM	XO	XO	XO	XO	XO	XO
	C ₃		O				XO
	C ₄		O				XO
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber					
Serum- verö. Ratten- leber	V.-Ery	1:80	1:160	1:160	1:80	1:160	1:80
		<1:10	<1:10	1:160	<1:10	<1:10	<1:10
Klin. Aktivität		13	13	15	14	20	20
Proteinurie		+	+	+	+	++	++
Therapie	30 mg	Prednisolon				120	
	5 mg	Chlorambucil					

Beginn der Erkrankung 1969 nach der 2. Schwangerschaft mit Gelenkberschwerden und Erythem. 1970 wurde die Diagnose LED gestellt. 1977 ergab eine Nierenbiopsie eine membranöse Glomerulonephritis; die nachgewiesenen AK gehören den Klassen IgG, und schwach nachweisbar IgA und IgM an.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS 88% Bindung im Juni 1974, sonst bis 55%; IgA-anti-ds-DNS bis 19%; IgM-anti-ds-DNS bis 25%. Der Farr-Assay bindet bis 66%. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz

lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss- und ds-DNS im gesamten Verlauf, gegen Nukleoli im Juni 1974 (siehe Material und Methoden, Abb. 3.4.); AK der Klasse IgA gegen ss- und ds-DNS im Juni 1974 und April, Mai 1977; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS im gesamten Verlauf. Komplementfixation C₃ und C₄ findet im Mai 1972 und Juni 1977 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:160. Es handelt sich um einen bis August 1976 mäßig aktiven LED mit 20 Punkten. Die Eiweißausscheidung liegt zuerst bei maximal 2g/Tag und steigt im April 1977 auf 4g/Tag. Therapiert wurde die Patientin mit Prednisolon 30mg/Tag bis 1971, 10mg/Tag von 1972 bis 1976, 120mg/Tag im April 1977 in reduzierender Dosierung auf 10mg/Tag im Juni 1977; mit Chlorambucil 5mg/Tag ab Mai 1977 in reduzierender Dosierung.

Die Antikörper gegen native DNS gehören den Klassen IgG und IgM an, sie zeigen Titer bis 1:160. Die Erkrankung wird gegen Ende der Beobachtung klinisch aktiver mit Anstieg der BSG, der Proteinurie und des Krankheitsgefühls. Eine Nierenbiopsie bestätigt den Nierenbefall. Unter der Therapie mit Prednisolon bleibt die Erkrankung zunächst mäßig aktiv. Beim Anstieg der Aktivität gehen trotz Erhöhung der Prednisolon-Dosis und Chlorambucil die Antikörper gegen native DNS nur gering zurück, die Eiweißausscheidung bleibt bei 4g/Tag.

Tab. 4.7.

Pat.: 6 H., Th.: 38J Q

Datum: 1.72 3.74 7.74 11.74 5.75 8.75 11.75 2.76 6.76

		% geb. DNS								
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	35	25	25	63	38	50	34	37	51
	IgA	4	4	2	5	3	3	3	3	4
	IgM	4	15	15	23	12	21	22	20	21
	Farr	37	10	12	23	10	13	18	13	13
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL
	IgA		L	L	L	L	XO	XO		
	IgM						XO	XO		
	C ₃	L	XOL	L	L	L	L	L	L	L
	C ₄	L	L	L	L	L	L		XOL	L
		x = ds DNS			O = ss DNS			L = Rattenleber		
Serum- verd.	V.-Ery	1:40	1:40	1:40	1:80	1:80	1:160	1:80	1:40	1:160
	Ratten- leber	1:640	1:320	1:320	1:320	1:320	1:320	1:320	1:640	1:80
Klin. Aktivität		18	15	15	15	17	18	17	17	15
Proteinurie		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Therapie	20 mg	Fluorcortolon								
	150 mg									
	10 mg	Azathioprin								
		Methotrexat 10mg/Woche								

Beginn der Erkrankung 1969 mit Gelenkbeschwerden, pulmonaler Beteiligung und Proteinurie. 1971 ergab eine Nierenpunktion einen Nierenbefall mit Drahtschlingenphänomen. Seit 1975 zusätzlich Raynaud-Phänomen.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 63% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 5%; IgM-anti-ds-DNS bis 23%. Der Farr-Assay bindet bis 37% im Januar 1972. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss- und ds-DNS sowie gegen pufferlösliche Proteine im gesamten

Verlauf; AK der Klasse IgA gegen pufferlösliche Proteine in der Zeit vom März 1974 bis Mai 1975, gegen ss- und ds-DNS im August, November 1975 und Juni 1976; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS im August, November 1975 und Juni 1976. Komplementfixation C₃ und C₄ findet im gesamten Verlauf statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:640. Es handelt sich um einen klinisch mäßig aktiven LED mit 18 Punkten zu Beginn der Erkrankung und während der Exazerbation 1975/1976. Die Eiweißausscheidung liegt bei 1-2g/Tag. Therapiert wurde die Patientin mit Prednisolon 20mg/Tag bis 1974, dann 10mg/Tag; mit Azathioprin 150mg/Tag bis Ende 1974; mit Methotrexat 10mg/Woche Anfang 1975 bis Februar 1976.

Bei dieser Patientin überwiegen die IgG-anti-ds-DNS mit Titer bis 1:640, die in Relation zur klinischen Aktivität stehen und verbunden sind mit dem Anstieg der BSG und dem subjektiven wie objektiven Krankheitsbild der Patientin. Die Eiweißausscheidung liegt bei 1-2g/Tag. Unter der Therapie kommt es zu keiner Verschlechterung, sondern ab November 1975 befindet sich die Patientin in einer Remissionsphase.

Tab. 4.8.

Pat.: 7. M., J.: 36J ♀

Datum: 11.74 2.75 4.75 6.75 9.75 12.75 4.76 6.76 9.76

		% geb. DNS									
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	52	18	23	25	22	18	19	22	17	
	IgA	5	2	7	4	3	4	3	4	4	
	IgM	34	12	13	9	14	2	11	32	14	
	Farr	26	10	12	13	14	9	10	16	11	
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	O	OL	O	OL	OL	OL	O	O	
	IgA	XO			O				O		
	IgM	XOL	O			OL	O	OL	OL	OL	
	C ₃	XO	O	O	O	O	O				
	C ₄	L		O	O	O	O	L			
	x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber										
Serum- verd.	V.-Ery	1:640	1:640	1:160	1:320	1:160	1:40	1:40	1:80	1:160	
	Ratten- leber	1:1280	<1:10	1:40	<1:10	1:20	1:10	1:20	<1:1	1:20	
Klin. Aktivität		15	12	9	12	10	8	7	8	8	
Proteinurie		+++	++	++	+	+	+	+	+	+	
Therapie	10 mg	100 mg Fluorcortolon									
	5 mg	Chlorambucil									

Beginn der Erkrankung im Sommer 1974 mit einer Nephritis, die in ein nephrotisches Syndrom überging und anurisch wurde. Die Nierenbiopsie ergab eine diffuse, proliferative, mit Nekrosen einhergehende Glomerulonephritis. Vom November 1974 bis Januar 1975 war die Patientin dialysepflichtig.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 52% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 7%; IgM-anti-ds-DNS bis 34%. Der Farr-Assay bindet im November 1974 86% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS im gesamten Verlauf, gegen ds-DNS im November 1974,

gegen pufferlösliche Proteine im April, September, Dezember 1975 und April 1976; AK der Klasse IgA gegen ss-DNS im November 1974, Juni 1975, Juni 1976, gegen ds-DNS im November 1974; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS im November 1974 und ab September 1975, gegen pufferlösliche Proteine im November 1974, September 1975 und ab April 1976. Komplementfixation C_3 findet bis Dezember 1975, C_4 bis April 1976 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:1280 zu Beginn der Beobachtung. Es handelt sich um einen zu Beginn aktiven LED mit 15 Punkten, später mäßig aktiven LED mit 8 Punkten. Die Eiweißausscheidung liegt zum Anfang der Erkrankung bei 15g/Tag; während der Hämodialyse ist der gering ausgeschiedene Urin stark eiweißhaltig. Im Februar 1975 scheidet die Patientin 4g/Tag aus und sinkt dann auf unter 2g/Tag. Therapiert wurde die Patientin mit Prednisolon 100mg/Tag zu Beginn der Erkrankung, später 10mg/Tag, mit Chlorambucil 5mg/Tag.

Die Erkrankung beginnt mit einer schweren Nephritis, hoher klinischer Aktivität, maximal beschleunigten BSGs bis zu 108/136 und einem subjektiven wie objektiven schweren Krankheitsbild. Die Antikörper gegen ds-DNS gehören den Klassen IgG und IgM an. Unter der Therapie mit 100mg/Tag Fluorocortolon kommt es zu einer deutlichen Besserung mit gleichzeitigem Rückgang der Proteinurie von 15g/Tag auf 4g/Tag; gleichzeitig lassen sich - ab Februar 1975 - keine anti-ds-DNS-Antikörper nachweisen.

Tab. 4.9.

Pat.: 8 F., J.: 25J Q

Datum: 7.75 2.76 4.76 6.76 8.76 9.76

		% geb. DNS					
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	15	17	17	20	21	18
	IgA	5	2	3	3	3	3
	IgM	20	18	17	17	19	12
	Farr	18	12	9	11	13	14
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	XOL	OL	OL	XOL	XO
	IgA	XO				XO	
	IgM	XOL	XOL	O	O	XO	XOL
	C ₃	XOL	XOL		O	XO	
	C ₄		XO			XO	
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber					
Serum- verf.	V.-Ery	1:160	1:80	1:80	1:40	1:80	1:320
	Ratten- leber	1:640	1:640	1:40	1:40	1:80	1:80
Klin. Aktivität		20	20	18	20	22	20
Proteinurie		+	+	+	+	+	+
Therapie	20 mg	Prednisolon					
	100 mg	Azathioprin					

Die Patientin war 1974 mehrmals stationär wegen einer ekzemartigen Affektion der Gesichtshaut mit Mundbodenphlegmone, einer Myopericarditis, einer Nephritis und einer Poylserositis. Derzeit wurde die Diagnose LED gestellt. 1976 war die Patientin erneut stationär wegen einer Belastungsdyspnoe, einer Hepatomegalie und einer Myocarditis.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 21% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 5%; IgM-anti-ds-DNS bis 20%. Der Farr-Assay bindet bis 18%.

Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS im gesamten Verlauf, gegen ds-DNS im Juli 1975 und August/September 1976, gegen pufferlösliche Proteine im Juli 1975 bis August 1976; AK der Klasse IgA gegen ss- und ds-DNS im Juli 1975; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS im gesamten Verlauf, gegen ds-DNS im Juli 1975 und Februar, August, September 1976, gegen pufferlösliche Proteine im Juli 1975 und Februar, September 1976. Komplementfixation C_3 findet im Juli 1975 und Februar, Juni, August 1976, C_4 im Februar und August 1976 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer von 1:640 zu Beginn der Beobachtung. Es handelt sich um einen aktiven LED mit bis zu 22 Punkten. Die Eiweißausscheidung liegt während der Beobachtung bei 1-2g/Tag. Therapiert wurde die Patientin mit 20mg/Tag Prednisolon und 100mg/Tag Azathioprin. In der Zeit vom April bis Juli 1976 war die Patientin ohne Behandlung.

Im beobachteten Zeitraum befindet sich die Patientin in einer Remissionsphase mit nur mit niedrigen Bindungen nachweisbaren anti-ds-DNS-Antikörpern, die den Klassen IgG und IgM angehören, und geringer Proteinurie. Die Titer steigen auf 1:640 während der Zunahme der Aktivität und des Nachweises von Komplementfixation. Nach Absetzen der Therapie in der Zeit vom April bis Juli 1976 wegen fehlenden Nachweises von anti-ds-DNS-Antikörpern finden sich im August 1976 wieder anti-ds-DNS-Antikörper.

Tab. 4.10.

Pat.: 9 C., F.: 24. 3.

Datum: 12.76 2.77 3.77 9.77 11.77 3.78

		% geb. DNS					
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	26	25	26	17	19	16
	IgA	6	6	4	2	6	1
	IgM	31	28	25	21	12	11
	Farr	17	13	13	10	12	5
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XO	O	O	O	O	O
	IgA						
	IgM	XO	XO	XO	XO	XO	XO
	C ₃	XOL	XOL	L			
	C ₄						
		x = ds DNS		O = ss DNS		L = Rattenleber	
Serum- verd.	V.-Ery	1:160	1:80	1:20	1:40	1:40	1:80
	Ratten- leber	1:320	1:40	1:20	1:20	1:10	1:40
Klin. Aktivität		24	19	18	17	19	17
Proteinurie		+++	++	++	+	+	+
Therapie	10 mg	100 mg Fluorcortolon					
	5 mg	Chlorambucil					
	250 mg	Chloroquin					

Beginn der Erkrankung 1975 mit Gelenkbeschwerden und einem schmetterlingförmigen Erythem. Eine Nierenbiopsie im Dezember 1976 ergab einen Nierenbefall mit IgG- und C₃-Ablagerungen an den Kapillarwänden aller Schlingen.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 26% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 6%; IgM-anti-ds-DNS bis 31%. Der Farr-Assay bindet bis 17% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS im gesamten Verlauf, gegen ds-DNS zu Beginn der Erkrankung,

gegen pufferlösliche Proteine im März 1978; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS in der gesamten Verlaufsbeobachtung. Komplementfixation C_3 findet vom Dezember 1976 bis März 1977 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer von 1:320 zu Beginn der Erkrankung. Es handelt sich um einen zu Anfang der Beobachtung hochaktiven LED mit 24 Punkten, ab Februar 1977 mäßig aktiven LED mit bis zu 19 Punkten. Die Eiweißausscheidung liegt im Dezember 1976 bei 6g/Tag, im Februar 1977 bei 2g/Tag, ab September 1977 unter 1g/Tag. Therapiert wurde die Patientin mit Fluorcortolon 100mg/Tag bis Februar 1977, danach mit 10mg/Tag; mit Chlorambucil 5mg/Tag bis Juli 1977; mit Chloroquin 250mg/Tag ab August 1977.

Die Erkrankung beginnt mit erheblichem Nierenbefall und dem Nachweis von IgG- und IgM-anti-ds-DNS mit Titer bis 1:320. Die Proteinurie liegt bei bis 6g/Tag; die BSG ist bis auf 70/98 beschleunigt. Nach Behandlung mit 100mg/Tag Fluorcortolon kommt es zu einer Remission und dem Verschwinden der IgG-anti-ds-DNS.

Tab. 4.11.

Pat.: 10 F., M.; 28.7 Q

Datum: 5.77 6.77 11.77 4.78 6.78

		% geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	69	70	73	66	59
	IgA	12	12	11	14	5
	IgM	22	25	24	26	9
	Farr	49	52	36	30	37
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	XOL	XOL	XOL	XOL
	IgA			XO		I.
	IgM		XO	XO	I	
	C ₃	L	XOL	XOL	XOL	XOL
	C ₄		I.		I.	XOL
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber				
Serum- verd.	V.-Ery	1:80	1:80	1:80	1:80	1:80
	Ratten- leber	1:640	1:640	1:1280	1:320	1:160
Klin. Aktivität		5	6	8	5	5
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie		Seit Dezember 1976 keine Therapie. Vorher 25mg/Tag Indometacin; 15mg/Tag Prednisolon; 100mg/Tag Azathioprin				

Beginn der Erkrankung 1960 mit Gelenkbeschwerden.
1971 wurde immunserologisch ein LED diagnostiziert.
Während der Verlaufsbeobachtung war die Patientin beschwerdefrei und wurde nicht therapiert.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 73% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 14%; IgM-anti-ds-DNS bis 52%. Der Farr-Assay bindet bis 52% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-, ds-DNS und pufferlösliche Proteine im gesamten Verlauf; AK der Klasse IgA gegen ss- und ds-DNS im November 1977, gegen pufferlösliche Proteine im Juni 1978; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS im Juni, November 1978, gegen pufferlösliche Proteine im April 1978. Komplementfixation C₃

findet während der gesamten Verlaufsbeobachtung, C₄ im Juni 1977, April und Juni 1978 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:1280 im November 1977. Es handelt sich um einen klinisch inaktiven LED mit 5 Punkten, im November 1977 mäßig aktiven LED mit 8 Punkten. Eine vermehrte Eiweißausscheidung konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Erkrankung bleibt während der Beobachtung ohne Behandlung gering aktiv, ohne Proteinurie, bei subjektivem und objektivem Wohlbefinden. Jedoch lassen sich IgG- und IgM-anti-ds-DNS in hohen Bindungen und mit Titer bis 1:1280 nachweisen.

Tab. 4.12.

Pat.: 11 B., Ch.: 47. ♀

Datum: 1.77 3.77 6.77 8.77 12.77

		geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	26	36	12	35	31
	IgA	6	5	4	5	5
	IgM	25	24	26	29	21
	Farr	26	20	26	17	25
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	OL	XOL	XOL	XOL	XOL
	IgA	OL	L	XOL	OL	OL
	IgM	XO	XO	XOL	XOL	XO
	C ₃	XOL	XOL	L	XOL	XOL
	C ₄				XO	XOL
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber				
Serum- verd.	V.-Ery	1:160	1:160	1:80	1:160	1:160
	Ratten- leber	1:160	1:320	1:640	1:320	1:640
Klin. Aktivität		8	8	9	8	8
Proteinurie		+	++	neg.	neg.	neg.
Therapie	1200 mg	Von 12.73 - 1.77 D-Penicillamin				
	50 mg					
		Indometacin				

Beginn der Erkrankung 1973 mit Gelenkbeschwerden. Bis Januar 1977 wurde die Patientin als R.A. mit D-Penicillamin behandelt. Im Januar 1977 wurde immunserologisch ein LED diagnostiziert.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 36% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 6%; IgM-anti-ds-DNS bis 29% Bindung. Der Farr-Assay bindet bis 26% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS im gesamten Verlauf, gegen ds-DNS ab März 1977, gegen pufferlösliche Proteine im gesamten Verlauf; AK der Klasse IgA gegen ss-DNS ständig außer im März 1977, gegen ds-DNS im Juni 1977, gegen pufferlösliche Proteine im gesamten Verlauf; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS immer, gegen pufferlösliche Proteine im Juni und August 1977. Komplementfixation C_3 findet während der gesamten Beobachtung, C_4 im August und Dezember 1977 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:640. Es handelt sich um einen klinisch mäßig aktiven LED mit 9 Punkten im Juni 1977. Die Eiweißausscheidung liegt bei 1g/Tag im Januar 1977, 2g/Tag im März 1977, danach keine vermehrte Eiweißausscheidung. Therapiert wurde die Patientin bis Januar 1977 mit D-Penicillamin, ab Februar 1977 mit 50mg/Tag Indometacin.

Diese Patientin wurde zuerst als R.A. behandelt. Es kommt zum Nachweis von anti-ds-DNS-Antikörper der Klassen IgG und IgM, zur Komplementfixation und zur Proteinurie. Nach Absetzen der D-Penicillamin-Therapie und Weiterbehandlung mit Indometacin läßt sich ab Juni 1977 eine pathologische Eiweißausscheidung nicht mehr nachweisen, wohl aber finden sich noch die Anti-ds-DNS-Antikörper und die Komplementfixation.

Tab. 4.13.

Pat.: 12 D., H.; 49J ♂

Datum: 11.71 3.72 10.72 1.73 7.73 12.74 2.75 10.75 1.76 7.76

% geb. DNS											
Doppel-	IgG	21	20	15	19	19	20	31	22	28	32
AK- u.	IgA	9	10	6	7	8	9	8	5	8	9
Farr-	IgM	14	7	7	24	17	15	20	15	24	27
Assay	Farr	8	8	9	7	11	8	7	17	10	10
Komb. Immunfluoreszenz	IgG	O	OL	XOL	XO	XO	OL	OL	OL	XOL	O
	IgA					XO			O	XO	O
	IgM	O	O	XOL	XOL	XO	O	O	O	XO	OL
	C ₃					O					
	C ₄					O					
x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber											
Serum-	V.-Ery	1:40	1:20	1:80	1:80	1:40	1:160	1:40	1:40	1:80	1:20
verf.	Rattenleber	<1:10	1:10	1:320	1:20	<1:10	1:160	1:80	1:20	1:80	1:40
Klin. Aktivität		14	16	16	14	13	15	13	13	14	13
Proteinurie		neg.	neg.	+	+	neg.	+	neg.	+	neg.	+
Therapie	20mg	Fluorocortolon									
	150mg	Azathioprin									
	15mg	Methotrexat									

Beginn der Erkrankung 1971 mit Einschränkung der Lungenfunktion, Gelenksbeschwerden und Thrombozytopenie. 1974 wurde gastroscopisch eine atropische Gastritis festgestellt.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 32% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 10%; IgM-anti-ds-DNS bis 27%. Der Farr-Assay bindet bis 17% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS immer, gegen ds-DNS vom Oktober 1972 bis Juli 1973 und im Januar 1976, gegen pufferlösliche Proteine im März, Oktober 1972 und ab Dezember 1974; AK der Klasse IgA

gegen ss-DNS im Juli 1973 und ab Oktober 1975, gegen ds-DNS im Juli 1973 und Januar 1976; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS während der gesamten Beobachtung, gegen ds-DNS vom Oktober 1972 bis Juli 1973 und im Januar 1976, gegen pufferlösliche Proteine im Oktober 1972, Januar 1973 und Juli 1976. Komplementfixation C₃ und C₄ findet im Juli 1973 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:320. Klinisch handelt es sich um einen mäßig aktiven LED mit maximal 16 Punkten. Die Eiweißausscheidung liegt zu Ende der Beobachtung bei 2g/Tag. Therapiert wurde der Patient mit Fluorcortolon 20mg/2.Tag, Azathioprin 150mg/Tag, ab Februar 1975 Methotrexat 15mg/Woche im vierwöchigen Wechsel mit Azathioprin.

Bei diesem Patienten bleibt unter der Dauertherapie mit Fluorcortolon, Azathioprin und später Methotrexat die Erkrankung auf einer gleich niedrigen Aktivitätsstufe mit nur zeitweiliger Proteinurie. Die nicht immer nachzuweisenden Anti-ds-DNS-Antikörper gehören den Klassen IgG, IgM, bei zwei Untersuchungen IgA an.

Tab. 4.14.

Pat.: 13 H., E.; 50J. ♀

Datum: 9.71 1.72 8.72 2.73 8.73 1.74 11.74 1.75 7.75 9.76

		% geb. DNS									
Doppel-	IgG	33	29	23	15	36	53	22	20	14	46
AK- u.	IgA	9	6	2	3	4	7	3	2	5	26
Farr-	IgM	14	3	1	2	26	8	18	20	23	32
Assay	Farr	25	14	11	9	19	35	12	15	13	37
Komb. Immun-fluoreszenz	IgG	XOL	XOL	OL	O	XO	XOL	OL	XOL	XOL	XOL
	IgA										XOL
	IgM	XO	XO			XO	XO	XO	XO	XO	XOL
	C ₃	L	O		OL		L	L	L	L	L
	C ₄	L					L				L
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber									
Serum-verd.	V.-Ery	1:40	1:40	1:20	1:40	1:40	1:80	1:40	1:80	1:80	1:16'
	Ratten-leber	1:640	1:640	1:10	1:320	1:80	1:640	1:160	1:160	1:640	1:12'
Klin. Aktivität		17	13	12	12	15	15	13	12	15	21
Proteinurie		+	neg.	+	+	+	+	+	+	+	+++
Therapie	25mg	Prednisolon						Fluorcortolon			
	150mg							Azathioprin			
	15mg							Methotrexat			
	2mg							Chlorambucil			

Beginn der Erkrankung mit Effloreszenzen an beiden Händen, Lungenbefall mit Pleuraergüssen 1971. 1974 Auftreten von multiplen Hautläsionen; 1975 schmetterlingsförmiges Erythem. Von den in der Verlaufsbeobachtung untersuchten 18 Seren in der Zeit vom September 1971 bis September 1976 werden 10 Seren tabellarisch dargestellt.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS während Exazerbationen bis 53% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 26% im September 1976; IgM-anti-ds-DNS bis 32%. Der Farr-Assay bindet bis 37% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse

IgG gegen ss-DNS bei allen Patienten-Seren, gegen ds-DNS zu Beginn der Erkrankung vom September 1971 bis Januar 1972 und ab August 1973, gegen pufferlösliche Proteine ab September 1971 bis Januar 1972 und ab Januar 1974; AK der Klasse IgA gegen ss-, ds-DNS und pufferlösliche Proteine im September 1976; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS vom September 1971 bis Januar 1972 und ab August 1973, gegen pufferlösliche Proteine im September 1976. Komplementfixation C_3 findet vom September 1971 bis Januar 1972 und vom August 1973 bis September 1976, C_4 im September 1971, Januar, Mai 1974 und September 1976 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:1280 während Exazerbationen. Klinisch handelt es sich um einen bis 1975 mäßig aktiven LED mit maximal 17 Punkten, ab 1976 aktiven LED mit 21 Punkten. Die Eiweißausscheidung liegt bis 1975 unter 1g/Tag und steigt im Verlauf von 1976 auf 6g/Tag. Therapiert wurde die Patientin mit Prednisolon 25mg-/Tag bis Oktober 1974, ab Oktober 1974 mit 20mg/Tag Fluorocortolon sowie mit Azathioprin 150mg/Tag, ab März 1975 mit Methotrexat 15mg/Woche im vierwöchigen Wechsel mit Azathioprin bis Februar 1976, mit 2mg/Tag Chlorambucil ab März 1976.

Im Beobachtungszeitraum zeigt diese Patientin eine mehr chronische Verlaufsform mit geringer klinischer Aktivität. bei niedriger BSG, Proteinurie um 1g/Tag bis Juli 1975. Es überwiegen die IgG- und IgM-anti-ds-DNS mit Titer bis 1:640. Im September 1976 kommt es zu einem Anstieg der klinischen Aktivität mit erhöhter BSG, verstärktem Krankheitsgefühl, bei gleichzeitigem Anstieg der IgG- und IgM-anti-ds-DNS und Nachweis von Komplementfixation.

Bei den im Verlauf beobachteten Seren überwiegen die Immunglobuline der Klasse IgG, die auch radioimmunologisch deutlich höhere Bindungen zeigen als die Klassen IgA und IgM (Abb. 4.8.).

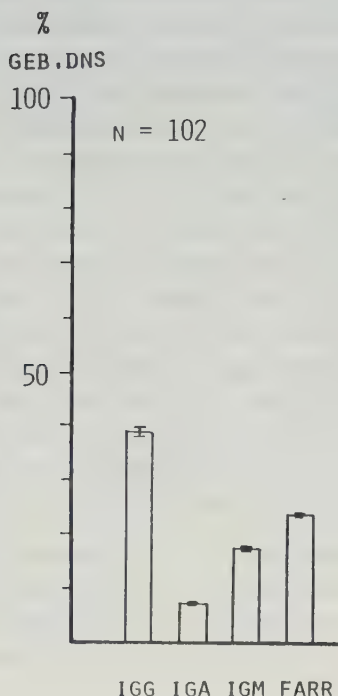


Abb. 4.8. Mittelwert und Fehler des Mittelwertes der Immunglobuline aller LED-Seren bei den radioimmunologischen Untersuchungen.

Bei Exazerbationen kommt es häufig zum Nachweis der Immunglobulinklasse IgA bei gleichzeitigem Anstieg der mit der kombinierten Immunfluoreszenz mit polyvalenten Antiseren nachgewiesenen Titer. Die Immunglobulinklasse IgM bleibt fast immer nachweisbar, mit der radioimmunologischen Methode jedoch nur in einem unteren bis mittleren Bindungsbereich. Die Spezifität der Antikörper ist überwiegend gegen ds-DNS gerichtet, bei gleichzeitigem Nachweis von Anti-ss-DNS-Antikörpern. Bei Abnahme der Krankheitsaktivität kommt es vereinzelt nur noch zum Nachweis von Antikörpern gegen ss-DNS und pufferlösliche Proteine.

Bei den 13 untersuchten Fällen fiel auf, daß bei Patienten mit einem schwerwiegenden Befall der Nieren die Immunglobuline der Klasse IgG radioimmunologisch wesentlich höhere Bindungen zeigten als bei Patienten mit einem milderen Nierenbefall oder ohne Befall. Deshalb wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt: Die Fälle 1 bis 4 mit einer schweren Nephritis; die Fälle 5 bis 9 mit einer milden Form der Nephritis, darunter auch Patienten, bei denen es nach einer anfänglich schweren Nephritis zu einer Remission kam; und die Fälle 10 bis 13 ohne wesentlichen Nierenbefall. Auf diese Weise werden die Seren mit statistischen Methoden vergleichbar, und ein Dominieren der Klasse IgG bei schwerem Nierenbefall nachweisbar. Es ist wohl klar, daß es sich hierbei wegen der zu kleinen Gruppen noch nicht um einen statistischen Beweis handeln kann, sondern daß lediglich eine Tendenz aufgezeigt wird.

Die Abbildungen 4.9. bis 4.11. zeigen die Mittelwerte der ds-DNS-Bindungen der Immunglobulinklassen mit dem Fehler des Mittelwertes der gebildeten Gruppen. Die einzelnen Säulen werden mit dem Student-t Test verglichen.

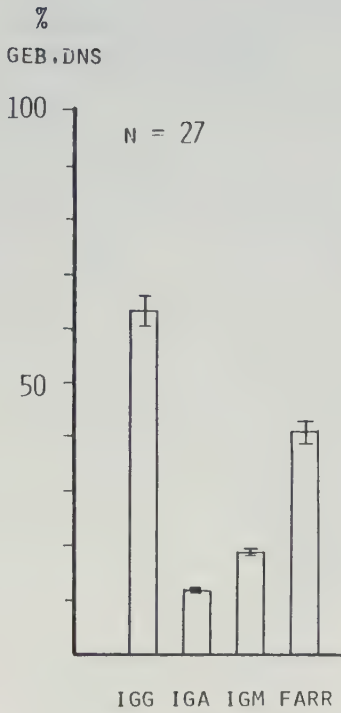


Abb. 4.9. Anti-ds-DNS-Immunglobuline beim LED mit schwerer Nephritis

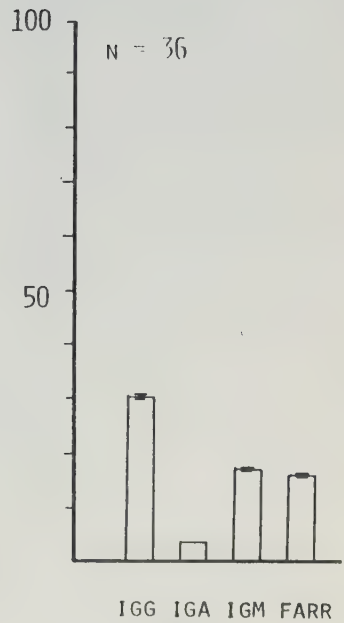


Abb. 4.10. Anti-ds-DNS-Immunglobuline beim LED mit milder Nephritis

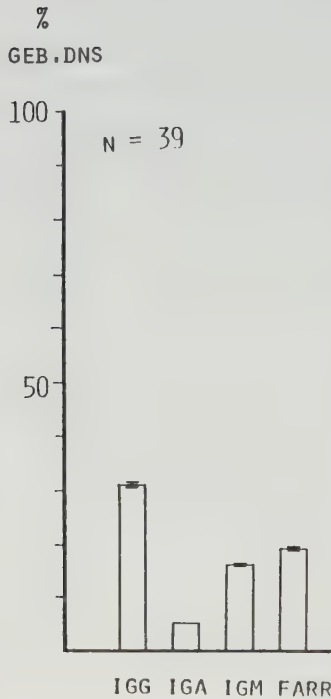


Abb. 4.11. Anti-ds-DNS-Immunglobuline beim LED ohne Nephritis

Vergleicht man die LED-Formen untereinander, so lässt sich folgendes feststellen: Bei LED mit schwerer Nephritis (Abb. 4.9.) im Vergleich zu LED mit milder Nephritis (Abb. 4.10.) sind IgG, IgA und Farr-Assay der 1. LED-Form hoch signifikant höher als die der 2. LED-Form ($P < 0,01$). Beim Vergleich LED mit schwerer Nephritis (Abb. 4.9.) mit LED ohne Nephritis (Abb. 4.11.) sind ebenfalls IgG, IgA und Farr-Assay der 1. LED-Form hoch signifikant höher als die der 3. LED-Form ($P < 0,01$). Beim Vergleich des LED mit milder Nephritis (Abb. 4.10.) mit LED ohne Nephritis (Abb. 4.11.) lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Anstieg der Aktivität

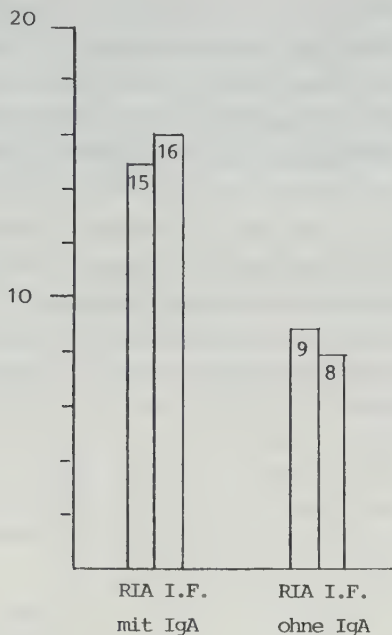


Abb. 4.12. Anstieg der Aktivität der Erkrankung bei LED-Patienten bei gleichzeitigem Nachweis von IgA-anti-Kern-AK. Ordinate = Anzahl der beobachteten Aktivitätsanstiege aller LED-Patienten-Seren.

Bei den Verlaufsbeobachtungen aller LED-Patienten konnte 24mal ein Anstieg der Aktivität beobachtet werden. Während 15 Untersuchungen war der Anstieg der Aktivität mit einem radioimmunologisch nachweisbaren Anstieg der IgA-anti-DNS-AK verbunden. Neun Untersuchungen zeigten keinen gleichzeitigen Anstieg der IgA-anti-DNS-AK. Bei 16 Untersuchungen konnten mit der kombinierten Immunfluoreszenzmethode IgA-anti-Kern-AK während der Aktivitätsanstiege beobachtet werden.

Beginn der Erkrankung 1968 mit Oesophagus- und Lungenbeteiligung. 1976 kam es zu Ulcerationen an den Fingern und Unterschenkeln. Ab Februar 1977 konnten bei der Patientin AK gegen pufferlösliche Proteine, ss- und ds-DNS beobachtet werden.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 41% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 16%; IgM-anti-ds-DNS bis 45%. Der Farr-Assay bindet bis 26%. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS immer, gegen ds-DNS ab August 1977, gegen pufferlösliche Proteine im gesamten Verlauf; AK der Klasse IgA gegen ss-DNS im Januar und April 1978, gegen ds-DNS im Januar 1978, gegen pufferlösliche Proteine im Januar 1978; AK der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS immer, gegen pufferlösliche Proteine ab August 1977. Komplementfixation C_3 findet ab August 1977, C_4 ab Oktober 1977 statt. Die Serumverdünnung zeigt gegen Ende der Beobachtung Titer bis 1:1280. Klinisch handelt es sich um eine aktive Form der Sklerodermie mit 20 Punkten. Die Eiweißausscheidung bleibt im Verlauf unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit je 12x 500ml Dextran vom Februar bis Juni 1977 und ab November 1977, mit D-Penicillamin 1200mg/Tag vom Februar bis Mai 1977, 900mg/Tag vom Juni bis August 1977, 600mg/Tag ab September 1977, mit Fluorcortolon 20mg/Tag im Oktober 1977.

Tab. 4.16.

Pat.: 15 V., L.: 60 J. ♀

Datum: 1.77 3.77 5.77 7.77 10.77

		% geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	19	20	17	18	13
	IgA	3	4	3	3	3
	IgM	32	33	21	22	13
	Farr	8	6	21	11	9
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	OL	OL	OL	O	O
	IgA					
	IgM					
	C ₃		L	O		L
	C ₄		L		O	L
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber				
Serum- verd.	V.-Ery	1:20	1:20	1:20	1:20	1:20
	Ratten- leber	1:20	1:10	1:10	1:10	1:10
Klin. Aktivität		6	6	6	6	6
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	600mg					
		D-Penicillamin				

Beginn der Erkrankung 1973 mit Hautveränderungen und positivem Raynaud-Phänomen. Im Juni 1977 trat eine hypochrome Anämie auf.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 19% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 4%; IgM-anti-ds-DNS bis 33% Bindung. Der Farr-Assay bindet bis 21% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS immer, gegen pufferlösliche Proteine vom Januar bis Mai 1977. Komplementfixation C₃ findet im März, Mai und Oktober 1977, C₄ im März, Juli und Oktober 1974 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:20. Klinisch bleibt die Sklerodermie mäßig aktiv mit 6 Punkten. Die Eiweißausscheidung bleibt im Verlauf unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit D-Penicillamin 600mg/Tag.

Tab. 4.17.

Pat.: 16 W., A.; 35 J. ♀

Datum: 12.76 1.77 6.77 1.78

		% geb. DNS			
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	16	20	19	5
	IgA	3	2	3	5
	IgM	9	12	24	5
	Farr	13	13	11	10
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	OL	OL	OL	OL
	IgA			L	
	IgM	O	OL	L	
	C ₃				
	C ₄				
		x = ds DNS		O = ss DNS	
Serum- verd.	V.-Ery	1:20	1:80	1:80	1:80
	Ratten- leber	1:20	1:40	1:80	1:80
Klin. Aktivität		13	13	21	18
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	50mg	Fluor cortolon			

L = Rattenleber

Die Patientin ist seit 1969 an einer Sklerodermie erkrankt. Im Juni 1977 trat eine Myocarditis auf.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 20% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 5%; IgM-anti-ds-DNS bis 24%. Der Farr-Assay bindet bis 13% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS und pufferlösliche Proteine immer; AK der Klasse IgA gegen pufferlösliche Proteine im Juni 1977; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS im Dezember 1976 und Januar 1977, gegen pufferlösliche Proteine im Januar und Juni 1977. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:80. Die Erkrankung bleibt mit 13 Punkten bis Juni 1977 mäßig aktiv und wird zu

einer aktiven Form mit 21 Punkten während der Myocarditis. Die Eiweißausscheidung bleibt im Verlauf unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit Fluorcortolon 20mg/2.Tag im Dezember 1976, 10mg/2.Tag im Januar 1977, 50mg/Tag in sinkender Dosierung ab Juni 1977.

Bei den beobachteten Fällen überwiegen die Antikörper der Klasse IgG gegen ss-DNS. Im Fall 14 zeigt die Klasse IgM im gesamten Verlauf eine Spezifität auch gegen ds-DNS; ab August 1977 lassen sich bei der Patientin auch Antikörper der Klasse IgG gegen ds-DNS bei gleichzeitigem Ansteigen der Serumtiter und Komplementfixation beobachten. Bei Ende der Beobachtung kommt es zusätzlich zum Nachweis der Immunglobulinklasse IgA. Die radioimmunologisch untersuchten Anti-ds-DNS-Bindungen sind wesentlich niedriger als die beim LED beobachteten: vergleiche Abb. 4.2., Abb. 4.3., Abb. 4.4..

4.4.3. Die Verlaufsbeobachtungen der Patienten mit rheumatoider Arthritis

Es wurden Verlaufsbeobachtungen bei 7 Patienten mit ANA- und Anti-ss-DNS-positiven Seren über eine Zeit von 6 bis 15 Monaten gemacht. In Anlehnung an den Index zur Beurteilung der klinischen Aktivität des LED (Tab. 4.1.) wurde ein Index zur Beurteilung der klinischen Aktivität der rheumatoiden Arthritis erstellt. Anstatt der Zahl der befallenen Organe oder Organsysteme wurden die Stadien I - IV der Klassifikation der rheumatoiden Arthritis nach Stadien des Krankheitsprozesses (American Rheumat. Association, nach Steinbrocker et al, 1949) eingesetzt.

Tab. 4.18.

Index zur Beurteilung der klinischen Aktivität der rheumatoiden Arthritis

Grad	0	1	2	3
Subjektiv				
a) Adynamie	a) keine	a) gering	a) vorhanden	a) ausgeprägt
b) Krankheitsgefühl	b) kein	b) gering	b) vorhanden	b) ausgeprägt
c) Arbeitsfähigkeit	c) normal	c) normal	c) eingeschränkt	c) aufgehoben
Stadien I - IV (x5) (ARA Klassifikation)	I	II	III	IV
ESG (1 Std.)	0-20	21-40	41-70	> 70
γ-Globulin (rel. %)	≤ 20	20-25	26-30	> 30
Kristallines Gesamturteil	inaktiv	wäßig aktiv	aktiv	hochaktiv

Die Berechnung der klinischen Aktivität erfolgt durch Addition der in der obersten Reihe aufgeführten Zahl (Grad) für subjektive Beschwerden, Organ-Befall (x5), Laborparametern und Gesamturteil. So wird z.B. für eine klinisch hochaktive RA eine Gesamtpunktzahl von 27 ermittelt.

Tab. 4.19.

Pät.: 17 A., W.; 38J Q

Datum: 5.77 6.77 7.77 1.78

8 geb. DNS					
Doppel-	IgG	32	25	31	30
AK- u.	IgA	7	2	6	9
Farr-	IgM	21	19	28	19
Assay	Farr	28	25	17	18
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	0	0	0	0
	IgA				
	IgM	0	0	0	0
	C ₃				
	C ₄				
x = ds DNS 0 = ss DNS L = Rattenleber					
Serum-	V.-Ery	1:40	1:80	1:80	1:80
verd.	Katten- leber	1:40	1:40	1:160	1:320
Klin.		12	12	12	13
Aktivität					
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	1500mg	Azetylsalicylsäure			

Die Patientin ist seit 1972 an einer seropositiven R.A. erkrankt, die mit einem multiplen Gelenkbefall, Osteoporosen, Luxationen und Atrophie der Muskeln in Gelenknähe einhergeht. Der Klassifikation von Steinbrocker folgend, befindet sich die Patientin im Stadium III.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 32% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 9%; IgM-anti-ds-DNS bis 28%. Der Farr-Assay bindet bis 28%. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG und IgM gegen ss-DNS im gesamten Verlauf. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:320. Die R.A. ist mit bis zu 13 Punkten klinisch aktiv. Die Eiweißausscheidung bleibt im Verlauf unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit 1500mg/Tag Acetylsalicylsäure.

Tab. 4.20.

Pat.: 18 A., H.; 53.7 ♂

Datum: 11.75 3.76 5.76 8.76

		% geb. DNS			
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	32	30	29	21
	IgA	7	7	7	2
	IgM	25	17	25	13
	Farr	13	20	19	15
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	XOL	OL	OL	XOL
	IgA	O	O	O	O
	IgM	XOL	XOL	XOL	XOL
	C ₃				
	C ₄				
		x = ds DNS		O = ss DNS	
		L = Rattenleber			
Serum- verd.	V.-Ery	1:80	1:80	1:80	1:80
	Ratten- leber	1:20	1:20	1:20	1:10
Klin. Aktivität		14	12	13	16
Proteinurie		+	+	neg.	+
Therapie	900mg	D-Penicillamin			

Der Patient leidet seit 1968 an einer seropositiven R.A. mit Befall der Fingerendgelenke, Ellenbogen und Knie, die mit Osteoporosen und Muskelatrophie einhergeht. Bis 1976 zeigte die Erkrankung eine relative Remission, exazerbierte jedoch im Herbst 1976 wieder. Nach Steinbrocker befindet sich der Patient im Stadium II - III.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 32% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 7%; IgM-anti-ds-DNS bis 25%. Der Farr-Assay bindet bis 20% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS immer, gegen ds-DNS im November 1975 und August 1976, gegen pufferlösliche Proteine immer; AK der Klasse IgA gegen ss-DNS immer; AK der Klasse IgM gegen ss-, ds-DNS und pufferlösliche Proteine im gesamten Verlauf. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:80. Klinisch bleibt die R.A. mit 14 Punkten bis Mai 1976 mäßig aktiv und wird ab August 1976 mit 16 Punkten aktiv. Die Eiweißausscheidung bleibt im Verlauf unauffällig bis schwach positiv. Therapiert wurde der Patient mit 900mg/Tag D-Penicillamin.

Tab. 4.21.

Pat.: 19 M., J.; 61J ♂

Datum: 1.77 3.77 5.77 6.77 8.77 10.77

		% geb. DNS					
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	16	16	15	15	16	11
	IgA	6	3	2	4	3	2
	IgM	22	19	22	15	10	9
	Farr	10	12	19	12	6	8
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	O	O	O	XOL	XOL	XOL
	IgA						
	IgM	O	O	O	O	XO	XO
	C ₃	L					
	C ₄						
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber					
Serum-	V.-Ery	1:20	1:20	1:40	1:40	1:20	1:80
Verö.	Ratten- leber	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:40
Klin.							
Aktivität		13	9	8	8	8	7
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	150mg						
	900mg						
	15mg						

Der Patient leidet seit 1975 an einer seronegativen R.A. mit Befall des Mittelhandgelenks, Osteoporosen der Handwurzelknochen, Schultersteife bei Osteochondrose und Spondylose der Wirbel. Nach Steinbrocker befindet sich der Patient im Stadium II.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 16% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 6%; IgM-anti-ds-DNS bis 22%. Der Farr-Assay bindet bis 19% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS immer, gegen ds-DNS sowie gegen pufferlösliche Proteine und Nucleoli ab Juni 1977;

AK der Klasse IgM gegen ss-DNS immer, gegen ds-DNS im August und Oktober 1977. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:80 im Oktober 1977. Die klinische Aktivität liegt im Juni 1977 bei 13 Punkten und sinkt im weiteren Verlauf auf 8 Punkte. Die Eiweißausscheidung bleibt unauffällig. Therapiert wurde der Patient mit Indometacin 150mg/Tag, D-Penicillamin 900mg/Tag, Fluorcortolon 15mg/Tag in abfallender Dosierung.

Tab. 4.22.

Pat.: 20 S., M.; 29J ♀

Datum: 3.77 5.77 9.77 12.77 5.78

		% geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	17	17	17	18	18
	IgA	3	2	4	3	3
	IgM	22	24	21	14	6
	Farr	13	28	9	8	18
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	OL	OL	OL	OL	OL
	IgA	L	L			L
	IgM	OL	XOL	O	XO	OL
	C ₃		O	O		
	C ₄					
		x = ds DNS O = ss DNS L = Rattenleber				
Serum- verd.	V.-Ery	1:80	1:80	1:40	1:40	1:20
	Ratten- leber	1:80	1:80	1:80	1:20	1:80
Elin. Aktivität		16	16	17	17	13
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	600mg	D-Penicillamin				
	50mg	Indometacin				
	1500mg	Acetylsalicylsäure				

Die Patientin leidet seit 1962 an einer seronegativen R.A.. 1973 wurde die Patientin mit Goldkuren behandelt. 1977 wurde eine Bewegungseinschränkung aller großen Gelenke und knöcherne Veränderungen der Handwurzelknochen, der Ellenbogen und Knie festgestellt. Die Patientin

befindet sich nach Steinbrocker im Stadium II-III.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 18% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 4%; IgM-anti-ds-DNS bis 24%. Der Farr-Assay bindet bis 28% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS und pufferlösliche Proteine immer; AK der Klasse IgA gegen pufferlösliche Proteine im März, Mai 1977 und im Mai 1978; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS immer, gegen ds-DNS im Mai und Dezember 1977, gegen pufferlösliche Proteine im März, Mai 1977 und im Mai 1978. Komplementfixation C_3 findet im Mai und September 1977 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:80. Klinisch bleibt die R.A. 1977 aktiv und erreicht bis zu 17 Punkte. Die Eiweißausscheidung bleibt unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit Indometacin 50mg/Tag, Acetylsalicylsäure 1500mg/Tag, D-Penicillamin 600mg/Tag ab Dezember 1977.

Tab. 4.23.

Pat.: 21 P.G.; 27J ♀

Datum: 5.77 8.77 10.77 11.77

		% geb. DNS			
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	21	20	22	19
	IgA	5	6	5	3
	IgM	20	20	20	21
	Farr	17	14	8	12
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	OL	OL	OL	OL
	IgA				
	IgM	O	O	O	O
	C ₃	O		O	
	C ₄				
		x = ds DNS		O = ss DNS	
		L = Rattenleber			
Serum- verg.	V.-Ery	1:10	1:10	1:20	1:20
	Ratten- leber	1:10	1:10	1:10	1:10
Klin. Aktivität		16	15	15	15
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	12mg	Fluorcortolon			
	100mg	Indometacin			
	200mg	Azathioprin			

Die Patientin leidet seit 1960 an einer seronegativen R.A. mit Gelenkbeschwerden. 1974 wurde die Patientin wegen Hüftgelenkveränderungen operiert und eine Totalendoprothese beiderseits durchgeführt. Die Erkrankung geht jetzt mit einem Befall der Handwurzelknochen, Ellenbogengelenke, Schultergelenke und der Knie einher. Nach Steinbrocker befindet sich die Patientin im Stadium III.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 22% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 6%; IgM-anti-ds-DNS bis 21%. Der Farr-Assay bindet bis 17%. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS und pufferlösliche Proteine

immer; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS im gesamten Verlauf. Komplementfixation C₃ findet im Mai und Oktober 1977 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:20. Die Erkrankung bleibt mit maximal 16 Punkten klinisch aktiv. Die Eiweißausscheidung ist unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit Fluorcortolon 12mg/2.Tag im Mai 1977, Indometacin 100mg/Tag im Mai 1977, Azathioprin 200mg/Tag ab August 1977.

Tab. 4.24.

Pat.: 22 L.A.; 65J ♀

Datum: 6.77 8.77 10.77 11.77

	% geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	13	18	2	6
	IgA	3	4	3	4
	IgM	25	19	6	21
	Farr	16	8	6	8
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	0	OL	0	0
	IgA		0		
	IgM		0		0
	C ₃				
	C ₄			0	
		x = ds DNS		O = ss DNS	
		L = Rattenleber			
Serum- Verd.	V.-Ery	1:40	1:40	1:20	1:80
	Ratten- leber	1:10	1:80	1:10	1:10
Klin. Aktivität		21	19	16	15
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	900mg	D-Penicillamin			
	100mg	Indometacin			
	8mg	Fluorcortolon			

Die Patientin leidet seit einigen Jahren an Gelenkbeschwerden und kam 1976 erstmals zur Behandlung. Derzeit wurde eine R.A. mit Veränderungen der Hände, Zysten in den

Mittelhandknochen, Destruktionen in den Sprunggelenken und Befall beider Knie mit Osteoporose diagnostiziert. Die R.A war bis August 1977 seropositiv, ab Oktober 1977 seronegativ. Nach Steinbrocker befindet sich die Patientin im Stadium III.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 18% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 4%; IgM-anti-ds-DNS bis 25%, Der Farr-Assay bindet bis 16% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS immer, gegen pufferlösliche Proteine im August 1977; AK der Klasse IgA gegen ss-DNS im August 1977; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS im August und November 1977. Komplementfixation C_4 findet im Oktober 1977 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer bis 1:80. Die R.A. ist mit 21 Punkten klinisch aktiv und sinkt im Verlauf auf 15 Punkte. Die Eiweißausscheidung bleibt unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit D-Penicillamin 900mg/Tag, Indometacin 100mg/Tag, Fluorcortolon 8mg/2.Tag.

Tab. 4.25.

Pat.: 23 R., M.; 77J Q

Datum: 9.77 11.77 1.78 4.78 5.78

		% geb. DNS				
Doppel- AK- u. Farr- Assay	IgG	14	4	10	15	11
	IgA	4	3	7	3	3
	IgM	21	6	8	19	13
	Farr	7	8	12	4	7
Komb. Immun- fluoreszenz	IgG	O	OL	C	O	O
	IgA					
	IgM	OL	L	L	XOL	XOL
	C ₃					
	C ₄			O	O	
		x = ds DNS		O = ss DNS		L = Rattenleber
Serum- verd.	V.-Ery	1:40	1:40	1:40	1:80	1:80
	Ratten- leber	1:160	1:160	1:20	1:80	1:20
Klin. Aktivität		25	22	22	25	22
Proteinurie		neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Therapie	200mg	Azathioprin				
	8mg	Fluörcortolon				
	75mg	Indometacin				

Die Patientin leidet seit 1968 an einer seropositiven R.A. mit Befall der Finger, Hände, Ellenbogen, Knie und Vorfüße. Die betroffenen Regionen weisen Osteoporosen, Muskelatrophien und Ankylosen auf. Nach Steinbrocker befindet sich die Patientin im Stadium III-IV.

Die radioimmunologische Untersuchung ergibt: IgG-anti-ds-DNS bis 15% Bindung; IgA-anti-ds-DNS bis 7%; IgM-anti-ds-DNS bis 21%. Der Farr-Assay bindet bis 12% ds-DNS. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz lassen sich nachweisen: AK der Klasse IgG gegen ss-DNS immer, gegen pufferlösliche Proteine im November 1977; AK der Klasse IgM gegen ss-DNS im September 1977, April und Mai 1978, gegen ds-DNS im

April und Mai 1978, gegen pufferlösliche Proteine im gesamten Verlauf. Komplementfixation C₄ findet im Januar und April 1978 statt. Die Serumverdünnung zeigt Titer zu Beginn der Beobachtung bis 1:160. Klinisch ist die Erkrankung mit maximal 25 Punkten hochaktiv. Die Eiweißausscheidung bleibt im Verlauf unauffällig. Therapiert wurde die Patientin mit Azathioprin 100mg/Tag, ab Mai 1978 200mg/Tag, mit Fluorocortolon 8mg/2.Tag, Indometacin 75mg/Tag.

Bei den im Verlauf beobachteten Patienten mit rheumatoider Arthritis überwiegen die Antikörper gegen ss-DNS und pufferlösliche Proteine. Bei 4 Patienten, die Fälle 18, 19, 20, 23 kommt es jedoch auch zu Antikörperbildung gegen ds-DNS. Die Antikörper gegen ds-DNS gehören vornehmlich der Klasse IgM an, aber in den Fällen 18 und 19 kommt es auch kurzzeitig zum Nachweis der Klasse IgG. Die Antikörper gegen ds-DNS treten erst im Verlauf der Beobachtung, außer im Fall 18, auf und binden ds-DNS radioimmunologisch in einem unteren bis mittleren Bereich. Den Patienten mit Antikörperbildung gegen ds-DNS ist gemeinsam, daß sie mit D-Penicillamin therapiert werden. Der Fall 23 wurde vorher mit Gold therapiert. Die Antikörper gegen ss-DNS gehören den Klassen IgG und IgM an, in den Fällen 18 und 22 läßt sich auch die Klasse IgA nachweisen, aber nur in Verbindung mit IgG oder IgM. Die mit der Serumverdünnung beobachteten Titer sind deutlich niedriger als beim LED.

5. Diskussion

5.1. Methoden

Die bei den Verlaufsbeobachtungen angewandten Methoden erlauben einen Aufschluß über die Spezifität der anti-nukleären Antikörper; durch den Vergleich der Methoden wird eine Aussage über deren Empfindlichkeit sowie deren Anwendungsmöglichkeiten in der Routinediagnostik ermöglicht. Ein Vergleich der Methoden zeigt, daß die Absorption auf hämolysierten Vogelerythrozytenkernen die empfindlichste Technik zum Nachweis antinukleärer Antikörper ist. Die Ursache ist sicher zum einen in der unterschiedlichen Präparation der Antigene und zum anderen im verschiedenen hohen Antigengehalt der Präparation zu finden. Bei hämolysierten Vogelerythrozytenkernen liegt eine relativ hohe Konzentration an DNS vor, die zum großen Teil durch die Präparation zu ss-DNS denaturiert wurde. Bei der denaturierten DNS liegen durch die Aufspaltung der Doppelhelix mehr Bindungsstellen für Antikörper vor. Dadurch wird die Empfindlichkeit für ds-DNS-Antikörper gemindert (HELMKE, K. und K.FEDERLIN, 1978).

Das breiteste Antigenmuster wird mit Leberzellkernen auf Gefrierschnitten der Rattenleber erfaßt, da neben der DNS noch pufferlösliche und unlösliche Kernproteine vorhanden sind. Die Empfindlichkeit für DNS-Antikörper ist gegenüber der Vogelerythrozytenmethode jedoch weit geringer, da es möglicherweise durch das breite Antigenmuster zu einer Interferenz der Bindungsstellen kommt. Im Jahr 1963 charakterisierte Beck (BECK, J.S., 1963) Antikern-Antikörper-Spezifitäten nach verschiedenen Immunfluoreszenzmustern auf Kernen von Gewebsschnitten. Demnach soll eine homogene Kernfluoreszenz den Antikörpern gegen Nukleoproteine, gesprenkelte Fluoreszenz Antikörpern gegen pufferlösliche Proteine, ringförmige Fluoreszenz Antikörpern gegen DNS und punktförmige Fluoreszenz Antikörpern gegen RNS und Nukleoli entsprechen. Einige Arbeitsgruppen griffen diese Differenzierung wieder auf (BÄUMER, A. und A.BRINKMANN, 1970; BURNHAM, T.K., 1975;

MÜLLER, W., 1978). Diese Spezifizierung der Immunfluoreszenzmuster konnte in der hier vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Es zeigte sich bei den Serumverdünnungen von 1:10 bis 1:1280, daß die Fluoreszenzmuster häufig von der Konzentration der Antikörper abhängig waren. So wechselte oft ein homogenes Fluoreszenzmuster im Verlauf einer Serumverdünnungsreihe zu gesprenkelt und schließlich zu ringförmig; wenn die Fluoreszenz der Antikörper weniger hoch verdünnt nachweisbar war, von gesprenkelt zu ringförmig. Nur die punktförmige Fluoreszenz ließ sich unabhängig von der Verdünnung, vereinzelt kombiniert mit den anderen Mustern, nachweisen. Die Muster scheinen demnach auch durch unterschiedliche Konzentrationen der Antikörper und der mit Fluoreszein markierten Antikörper hervorgerufen zu werden (HELMKE, K., 1978). Darüber hinaus spielt bei der Beschreibung der Fluoreszenzmuster auch die subjektive Beurteilung eine Rolle. So wurden 1977 bei einem Ringversuch mit 30 Teilnehmern bei ein und derselben Probe differente Fluoreszenzmuster gefunden (MERTEN, U.P.; H.P. SEELIG, 1978). Bei einem Vergleich verschiedener Arbeitsgruppen beschreibt ein Autor (LUBINIECKI, A.S., 1978), daß sich keine signifikante Zuordnung der Bedeutungen zu den einzelnen Mustern finden ließ.

Die radioimmunologischen Untersuchungen bieten im Vergleich zu den Immunfluoreszenzmethoden die Möglichkeit der quantitativen Aussage, die mit der Immunfluoreszenz auch durch Titerangaben nicht zu erreichen ist (MERTEN, U.P.; H.P. SEELIG, 1978). Der Vergleich des Farr-Assays mit dem Doppelantikörper-Assay zeigt nicht in allen Fällen übereinstimmende Ergebnisse. Überwiegend liegt die γ -gebundene DNS beim Farr-Assay niedriger, als es die Ergebnisse des Doppelantikörper-Assays erwarten ließen. Dies ist möglicherweise durch den unterschiedlichen Salzgehalt in den verschiedenen Bestimmungsansätzen zu erklären (AARDEN, L.A., 1977; POLISHUK, W.Z.; Y. BEYTH and G. IZAK, 1971; RILEY, R.L.; H. MCGRATH, JR. and R.P. TAYLOR, 1979).

Ein signifikanter Unterschied in den qualitativen Bestimmungsergebnissen bei beiden Methoden fand sich jedoch nicht. Dies spricht gegen die von Aarden aufgestellte Hypothese, daß mit dem Farr-Assay nur 10%-20% der DNS-Antikörper mit hoher Avidität erfaßt werden (AARDEN, L.A.; F. LAKMAKER; E. DE GROOT; T. E. W. FELTKAMP, 1979).

Ein Vorteil der Doppelantikörpermethode gegenüber der Farr-Methode liegt in der Möglichkeit, mit der ersteren die Immunglobulinklassen der jeweiligen Antikörperspezifitäten zu bestimmen.

Für die Anwendung in der Routinediagnostik läßt sich folgern: Miteinander verbunden eignen sich die indirekte Immunfluoreszenz auf nativen Gefrierschnitten und die Absorptionsmethode auf hämolysierten Vogelerthrozytenkernen als Suchtest. Die radioimmunologischen Bestimmungen haben mit ihrem hohen Aufwand zwar einen Nachteil, geben aber die Möglichkeit einer qualitativen Aussage sowie einer Bestimmung der jeweiligen Antikörperklassen. Diese Methoden haben ihre Bedeutung vor allem in den Verlaufskontrollen des LED, da der quantitative Anstieg der DNS-Antikörper und die Bestimmung von deren Immunglobulinklassen für die Prognose sowie für den Therapieeinfluß von Bedeutung sein können (KALDEN, J. R. et al, 1976).

5.2. Verlaufsbeobachtungen bei den LED-Patienten

Bei den während der Verlaufsbeobachtungen durchgeführten Untersuchungen fanden sich antinukleäre Antikörper der Klassen IgG, IgA und IgM in unterschiedlicher Spezifität gegen ss- und ds-DNS sowie gegen pufferlösliche Proteine und Nukleoli. Sie zeigten je nach Krankheitsaktivität verschiedene Relationen zueinander, verschieden hohe DNS-Bindungen und Komplementfixation.

Die LED-Patienten ließen sich in drei Gruppen aufteilen:

- 1) mit schwerer Nephritis, hoher Proteinurie, stark abnormer Kreatinin-Clearance und mit durch Nierenbiopsien nachweisbarem Befall;
- 2) mit milder Nephritis, geringer Proteinurie bis 2g/Tag,

gering abnormer Kreatinin-Clearance und Remission nach anfangs schwerem Krankheitsbild;

3) ohne renalen Befall mit überwiegend normalen Nierenwerten, jedoch anderen Organmanifestationen wie Lungen- und Herzbefall (GERSHWIN, M.E. and A.D. STEINBERG, 1974). Die erste Gruppe - die Fälle 1 bis 4 - zeigte eine hohe klinische Aktivität und einen hohen Anteil an DNS-Antikörpern. Dies entspricht den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen, die beim LED mit Nephritis einen hohen Anti-DNS-Antikörperspiegel fanden (SCHUR, P.H. and J. SANDSON, 1968; PINKUS, T.; P.H. SCHUR; J.A. ROSE, 1969; KOFFLER, D.; R.I. CARR; V. AGNELLO; R. THOBURN and H.G. KUNKEL, 1971; HELMKE, K.; B. SCHAEFFEN and K. FEDERLIN, 1977). Mit der Doppelantikörpermethode und der Absorptionsmethode ließ sich nachweisen, daß diese Antikörper überwiegend der Klasse IgG angehören und in ihrer Spezifität gegen native und denaturierte DNS gerichtet sind. In den Fällen 1, 2 und 4 fanden sich über eine längere Beobachtungszeit hin auch IgG-Antikörper gegen pufferlösliche Proteine. Dies entspricht den Befunden von Glass (GLASS et al., 1973), der Antikörper gegen ds-DNS bei Patienten mit Lupusnephritis fand. Die Untersuchungen von Schur (SCHUR, P.H.; M. MONROE; N. ROTH-FIELD, 1972) zeigen, daß diese Antikörper den Subklassen IgG 1 und IgG 3 angehören. Weiterhin fanden sich in der ersten Gruppe Antikörper der Klasse IgM, die sich (außer im Fall 2) nur mit der Absorptionsmethode nachweisen ließen und deren Spezifität sich gegen native und denaturierte DNS richtete. In dem Fall 2, deutlicher noch in dem Fall 3, fanden sich radioimmunologisch und mit der Absorptionsmethode Antikörper der Klasse IgA. Im Fall 2 zeigt sich eine Komplementfixation bei hohen Titern der DNS-Antikörper. Prognostisch verlaufen die vier Fälle mit ihren hohen persistierenden Anti-DNS-Antikörpern ungünstig. Über einen ungünstigen Verlauf bei hohen DNS-Antikörpern berichtet Adler (ADLER, M.K.; A. BAUMGARTEN; B. BECHT and N.J. SIEGEL, 1975). Bei den beobachteten Fällen der ersten Gruppe verstarb Fall 1 an einer Sepsis, Fall 4 an Nierenversagen. Karsh (KARSH, J.; J.H. KLIPPEL, J.E. BALOW and J.L. DECKER, 1979) weist auf eine Sterblichkeit der LED-Patienten von 81% bei Nierenversagen, Gefäßschäden

oder Infektion hin. Im Fall 1 kommt es präfinal zum Abfall der Anti-DNS-Antikörper und der Immunglobuline, was möglicherweise auf eine Erschöpfung der Antikörperbildung zurückzuführen ist (TALAL, N.; R.J. PILLARISETTY; R.J. DE HORATIUS; R.P. MESSNER, 1962; WINFIELD, J.B.; D. KOFFLER and H.G. KUNKEL, 1975).

Die antinukleären Antikörper der beiden Gruppen mit milder Nephritis und ohne Nephritis zeigen keinen wesentlichen Unterschied in ihrem Auftreten. Antikörper gegen Kernantigene finden sich in den Klassen IgG und IgM, sie binden native und denaturierte DNS in einem mittleren Bindungsbereich. Antikörper gegen pufferlösliche Proteine gehören den Klassen IgG, vereinzelt IgM an. Antikörper der Klasse IgA und Komplementfixation sind in Abhängigkeit von der klinischen Aktivität und der Serumverdünnung nachweisbar.

In allen Gruppen zeigt sich, daß das Auftreten antinukleärer Antikörper der IgA-Klasse* in Verbindung mit dem Anstieg der klinischen Aktivität zu finden ist (CLOUGH, J.D., 1974). Bei der weniger aktiven Verlaufsform des LED bleiben IgG- und IgM-anti-DNS-Antikörper in einem ausgewogenen Verhältnis. Das selektive Ansteigen der IgG-anti-DNS-Antikörper zeigt eine höhere klinische Aktivität mit ungünstiger Prognose an. Therapeutisch beeinflusst die Verabreichung von Kortikoiden den Antikörper-Spiegel und den Verlauf am günstigsten (LIGHTFOOT, R.W.; B.P. REDECHA and N. LEVESANOS, 1975); sie bewirkten am häufigsten eine Remission. Bei den Fällen 7 und 9 kommt es nach Gabe von 100mg Fluorocortolon zu einer Remission der Nephritis und zum Verschwinden der IgG-anti-ds-DNS.

Die Fälle 1 bis 4 mit hoher Krankheitsaktivität und fortgeschrittenem Nierenbefall waren therapeutisch nicht mehr beeinflussbar. Für die Dauertherapie wird eine Kombination von Gluco-Kortikoiden mit Azathioprin oder Chlorambucil für geeignet erachtet, was durch die Fälle 5, 6, 12 und 13 belegt werden könnte. Nach Ansicht verschiedener Arbeitsgruppen ergeben diese Kombinationen eine Steigerung der Fünf-Jahres-Überlebensrate von 20% auf 77,7% (EPSTEIN, W.V. and H. GRANSZ, 1974; GINZLER, E.;

* siehe Abb. 4.12.

E.SHARON; H.DIAMOND and D.KAPLAN, 1975; ALBERT,D.A.; N.M.HADLER and M.W.ROPES, 1979).

Im Fall 8 wurde auf Grund der klinischen Besserung, dem Verschwinden der ds-DNS-Antikörper die Therapie mit Prednisolon und Azathioprin abgesetzt. Zwei Monate nach dem Absetzen kam es zum Anstieg der klinischen Aktivität und dem erneuten Nachweis von ds-DNS-Antikörpern sowie zur Komplementfixation.

Der Fall 10 zeigt eine geringe klinische Aktivität bei hohen IgG-anti-ds- und ss-DNS und Antikörpern gegen pufferlösliche Proteine ohne Therapie. Vorher wurde die Patientin mit Prednisolon und Azathioprin behandelt.

Im Fall 4 wurde ein Therapieversuch mit Endoxan unternommen, unter dieser Therapie kam es zu einer Verminderung der mit dem Doppelantikörper-Assay nachgewiesenen IgG- und IgM-anti-ds-DNS und bei der Absorptionsmethode zu einem Verschwinden der IgG-anti-ds-DNS. Nach Absetzen der Endoxantherapie kommt es zu einem deutlichen Anstieg der IgG- und IgM-anti-ds-DNS und zur Komplementfixation. Im Fall 11 finden sich Antikörper der Klassen IgG und IgM gegen ss- und ds-DNS, pufferlösliche Proteine mit Komplementfixation sowie IgG-, IgA- und IgM-Antikörper gegen Nukleoli. Hier bleibt die Frage, inwieweit dieses Krankheitsbild eines LED durch die vorausgegangene Behandlung mit D-Penicillamin induziert wurde, insbesondere deshalb, weil in der Zeit nach der Verlaufsbeobachtung noch eine deutliche Proteinurie auftrat.

5.3. Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit Sklerodermie und rheumatoider Arthritis

Bei Patienten mit Sklerodermie oder rheumatoider Arthritis kann es zur Bildung antinukleärer Antikörper kommen, deren Spezifität sich überwiegend gegen denaturierte DNS und pufferlösliche Proteine richtet (HELMKE,K.; E.BOCHTLER; H.G.VELCOVSKY; K.FEDERLIN, 1977). Verschiedene Autoren beschreiben den Nachweis von Anti-ds-DNS-Antikörpern bei Kollagenosen, die sich nicht dem LED zuordnen lassen. Sharp (SHARP,G.C.; W.S.IRVIN; E.M.TAN; R.G.GOULD; H.R. HOLMAN, 1972) fand bei der Hälfte seiner Patienten mit

mixed connective tissue disease Antikörper gegen native DNS. Bei diesen Patienten fand sich selten ein Nierenbefall. Verschiedene andere Arbeitsgruppen konnten ebenso bei Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis Antikörper gegen native DNS nachweisen (COHEN, S.A.; G.R. HUGHES; G.L.L. NOEL; C.L. CHRISTIAN, 1971; TAN, E.M.; P.G. NATALI, 1970; LANGE, A., 1978). Diese Untersuchungen stimmen zwar teilweise, jedoch nicht in der angegebenen hohen Inzidenz, mit den eigenen Beobachtungen überein. Es zeigt sich sowohl bei den zitierten Arbeitsgruppen als auch bei den eigenen Verlaufsbeobachtungen, daß bei diesen Erkrankungen Anti-ds-DNS-Antikörper radioimmunologisch nur in einem Bereich bis 40% DNS binden und mit der Immunfluoreszenz - außer im Fall 14 der Sklerodermiepatienten - nur niedrige Titer zeigen. Aus diesen Untersuchungen läßt sich folgern, daß hohe Anti-ds-DNS-Titer und radioimmunologische Bindungen als weitgehend pathognomonisch für den LED angesehen werden müssen (COHEN, S.A. et al., 1971). Bell (BELL, C.; N. TALAL und P. SCHUR, 1975) fand bei 9% der R.A.-Patienten Anti-ds-DNS Antikörper. Daraus folgerte er, daß Anti-ds-DNS-Antikörper nicht mehr als alleinige diagnostische Kriterien für den LED herangezogen werden könnten. Diese Deutung kann durch die bei den Verlaufsbeobachtungen gewonnenen Ergebnisse zumindest bei Anti-ds-DNS-Antikörpern mit mittleren Bindungen bestätigt werden. Andere Autoren beschreiben, daß nach der Verabreichung bestimmter Medikamente Anti-ds-DNS-Antikörper auftraten (ALARÓN-SEGOVIN, D.; E. FISCHBEIN; H. ALCALA; E. OLGNIN-PALACIOS; S. ESTRADA-PARA, 1970; HARPEY, J.R., 1974). Kahn (KAHN, B.H.; G.C. SHARP; W.S. IRVIN; O.S. KANTOR; C.A. GARDNER; M.K. BAGBY; H.M. PERRY and C.K. OSTERLAND, 1972) berichtet über das Auftreten von Anti-ds-DNS-Antikörpern nach Gabe von Hydralazin, und Grayson (GRAYSON, M.F.; V.M. MARTIN and R.L. MARKHAM, 1975) stellt ein Auftreten von Anti-ds-DNS-Antikörpern nach Gabe von Pyrazol fest. Bei den Verlaufsbeobachtungen konnte das Auftreten von Anti-ds-DNS-Antikörpern bei Patienten beobachtet werden, die mit D-Penicillamin therapiert wurden. So zeigt Fall 14 der Sklerodermie-Patienten im

gesamten Verlauf radioimmunologisch Anti-ds-DNS in den Klassen IgG und IgM im mittleren Bindungsbereich. Mit der kombinierten Immunfluoreszenz kann beobachtet werden, wie die IgG-Antikörper sich zuerst gegen denaturierte DNS richten und nach etwa der Hälfte des Beobachtungszeitraums mit ansteigendem Titer auch mit nativer DNS reagieren. Antikörper der Klasse IgM gegen ss- und ds-DNS finden sich im gesamten Verlauf. Eine Komplementfixation der Antikörper gegen pufferlösliche Proteine läßt sich im gleichen Zeitraum nachweisen. Gegen Ende der Beobachtung treten Antikörper der Klasse IgG gegen ss-, ds-DNS und pufferlösliche Proteine auf, was den Beobachtungen bei den LED-Patienten entspricht - nämlich daß bei erhöhter Aktivität sich auch anti-nukleäre Antikörper der Klasse IgA nachweisen lassen. Bei vier Patienten mit R.A. können Anti-ds-DNS-Antikörper nachgewiesen werden, die ebenfalls überwiegend der Klasse IgM angehören.

In den Fällen 18 und 19 treten bei gleichzeitigem Nachweis von Antikörpern gegen pufferlösliche Proteine auch Antikörper der Klasse IgG gegen native DNS auf. Radioimmunologisch und mit der immunfluoreszenzoptischen Austitrierung bleiben diese Antikörper im unteren Bindungsbereich.

Im Fall 23 wurde vor dem Beobachtungszeitraum eine Behandlung mit Goldkuren durchgeführt, so daß nicht ausgeschlossen werden kann, daß die niedrigtitrigen Anti-ds-DNS-Antikörper auf diese Behandlung zurückzuführen sind. Diese Beobachtung zeigt, daß die induzierten antinukleären Antikörper in der Regel sich zunächst gegen denaturierte DNS und erst im späteren Verlauf gegen andere Kernbestandteile und in seltenen Fällen gegen native DNS richten. Izui (IZUI, S.; P.H. LAMPERT, 1977) konnte in Zusammenhang mit Lipopolysacchariden im Tierexperiment ähnliche Antikörperentwicklungen beobachten. Bei den Patienten mit Antikörperbildung gegen native DNS ergaben die Routineuntersuchungen im Fall 18 eine Proteinurie bis 1g/Tag, im Fall 19 eine Thrombozytopenie von 70 000 Thrombozyten, im Fall 20 eine hypochrome Anämie sowie eine Lymphozytopenie. In der Zeit nach der Verlaufsbeobachtung stellte sich zusätzlich noch eine Proteinurie bis 1g/Tag im Fall 20 ein. Diese bei der Routinediagnostik gewonnenen Ergebnisse

sowie der Nachweis von Anti-ds-DNS-Antikörpern deuten auf eine lupoidale Verlaufsform der RA in den beobachteten Fällen hin, bei denen mit D-Penicillamin therapiert wurde. Die bei den Verlaufsbeobachtungen nachgewiesenen Antikörper gegen denaturierte DNS gehören den Klassen IgG und IgM an und zeigen nur niedrige Titer und geringe Komplementfixation.

Verschiedene Arbeitsgruppen (PARKER, M.D.; G.P. KERBY, 1974; ROSENTHAL, N.F.; B.D. STOLLAR, 1976) vertreten die Ansicht, daß die IgM-ANA nur bei der rheumatoiden Arthritis auftreten, während die IgG-ANA dem LED zuzuordnen sind. Dem widersprechen die Befunde dieser Untersuchung, die IgG-ANA häufig bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachweisen konnte. Ähnliche Beobachtungen machten auch andere Arbeitsgruppen (CASSIO, P.M.; R.M. ARANA; O.G. MORTEO; O. HUBSCHNER; E.B. ROUX, 1971; DREHER, R., 1977), so daß die selektive Zuordnung von IgG-ANA zum LED nicht zutreffend ist und davon ausgegangen werden muß, daß Antikörper aller Klassen gegen Kernantigene bei den verschiedenen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis anzutreffen sind.

6. Zusammenfassung

Es wurden die Seren von 13 Patienten mit LED, 3 Patienten mit Sklerodermie und 7 Patienten mit RA über einen Zeitraum von 9 Monaten bis zu 5 Jahren mit immunfluoreszenz-optischen und radioimmunologischen Methoden auf Antikörper gegen Kernbestandteile untersucht, und Titer-schwankungen sowie Ig-Klassen der antinukleären Antikörper beobachtet.

Am empfindlichsten im Nachweis von DNS-AK erwies sich die Methode auf hämolysierten Vogelerythrozytenkernen. Diese Methode ist in Kombination mit der indirekten Immunfluoreszenz auf Rattenleberschnitten für die Routinediagnostik am geeignetsten. Für die Verlaufsbeobachtung ist die zusätzliche Anwendung der radioimmunologischen Methoden wegen der zusätzlichen Möglichkeit der quantitativen Bestimmung empfehlenswert.

Die Verlaufsbeobachtungen ergaben folgende Befunde:

1. Bei den LED-Patienten mit schwerer Nephritis wurde ein hoher Anteil an IgG-anti-ds-DNS mit hohen Bindungen über die gesamten Verläufe festgestellt.
2. Bei den Patienten mit milder Nephritis oder ohne Nephritis blieben die IgG- und IgM-anti-ds-DNS in einem ausgeglichenen Verhältnis im mittleren Bindungs- und Titerbereich.
3. Während der Zunahme der klinischen Aktivität konnten antinukleäre Antikörper der Klasse IgA sowie Komplementfixation nachgewiesen werden.
4. Therapeutisch beeinflusste die Gabe von Glukortikoiden das Verhalten der Anti-ds-DNS-Antikörper, was in zwei Fällen deutlich dokumentiert wird.
5. Bei Patienten mit Sklerodermie und RA, die mit D-Penicillamin therapiert wurden, konnte das Auftreten von Anti-ds-DNS-Antikörpern beobachtet werden. Diese Antikörper gehören überwiegend der Klasse IgM, vereinzelt auch der Klasse IgG an, waren nur in niedrigen Titern und radioimmunologisch in einem unteren Bindungsbereich nachweisbar.

7. Literaturliste

- 1) Aarden, L.A. (1977)
Ann. Rheum. Dis. 36 : 91
Measurement of anti-DNS antibodies.
- 2) Aarden, L.A., F. Lakmaker, E. de Groot, T.E.W. Feltkamp (1979)
Behring Inst. Mitt. 64 : 36
Avidity of Antibodies to DNA in relation to SLE.
- 3) Adler, M.K., A. Baumgarten, B. Becht and N.J. Siegel (1975)
Ann. Rheum. Dis. 34 : 444
Prognostic significance of DNA-binding capacity patterns in patients with lupus nephritis.
- 4) Alarón-Segovin, D., E. Fischbein, H. Alcalá, E. Olgún-Palacios, S. Estrada-Para (1970)
Clin. exp. Immunol. 6 : 557
The range and specificity of antinuclear antibodies in SLE.
- 5) Albert, D.A., N.M. Hadler and M.W. Ropes (1979)
Arthr. and Rheum. 22 : 9
Does corticoid therapy affect the survival of patients with SLE?
- 6) Alpers, J.H., M.W. Steward and J.F. Soothill (1972)
Clin. exp. Immunol. 12 : 121
Differences in immune elimination in inbred mice. The role of low affinity antibody.
- 7) Bäumer, A. und A. Brinkmann (1970)
Z. Rheumaforsch. 29 : 352
Ergebnisse der immunfluoreszenzoptischen Analyse antinukleärer Faktoren bei Patienten mit Kollagenkrankheiten und einer Kontrollgruppe mit verschiedenen internistischen Erkrankungen.
- 8) Beck, J.S. (1963)
Lancet 1 : 241
Partial identification of the speckled antigen.
- 9) Bell, C., N. Talal and P. Schur (1975)
Arthr. and Rheum. 18 : 535
Antibodies to DNA in patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis.
- 10) Burnham, T.K. (1975)
Lancet II, 436
Antinuclear antibodies in patients with malignancies.
- 11) Cassio, P.M., R.M. Arana, O.G. Morteo, O. Hubschner, E.B. Roux (1971)
Ann. Rheum. Dis. 30 : 640
Complementing ability of antinuclear factors.
- 12) Clough, J.D. (1977)
J. Immunol. Meth. 15 : 383
Measurement of DNA-binding immunoglobulins in SLE.
- 13) Cohen, S.A., G.R. Hughes, G.L. Noel, C.L. Christian (1971)
Clin. exp. Immunol. 8 : 551
Character of anti-DNA-antibodies in SLE.

- 14) Dixon, F.J., M.B.A. Oldstone and G. Tonietti (1971)
J. exp. Med. 134 : 65
Pathogenesis of immune complex glomerulonephritis
of New Zealand mice.
- 15) Dreher, R. (1977)
Immun. und Inf. 5, 1 : 11
Über die Heterogenität der antinukleären Antikörper
(ANA), Immunglobulin- und Komplementkonzentration
im Serum von Patienten mit rheumatoider Arthritis.
- 16) Epstein, W.V. and H. Grausz (1974)
Arth. Rheum. 17 : 129
Favourable outcome in diffuse proliferative
glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus.
- 17) Farr, R.S. (1958)
J. Infect. Dis. 103 : 239
A quantitative immunochemical measure of the
primary interaction between J-BSA and antibody.
- 18) Fischer, K. and E. Dorzewski (1965)
Msch. Kinderhik. 113 : 175
Ein Beitrag zur Immunfluoreszenztechnik zellulär
fixierter Antikörper.
- 19) Gershwin, M.E. and A.D. Steinberg (1974)
Arthr. and Rheum. 17 : 947
Qualitative characteristics of anti-DNA antibodies
in lupus nephritis.
- 20) Ginzler, E., E. Sharon, H. Diamond and D. Kaplan (1975)
Arthr. and Rheum. 18 : 27
Long-term maintenance therapy with azathioprine
in systemic lupus erythematosus.
- 21) Glass, D.N., J. Caffin, R.N. Maini and J.T. Scott (1973)
Ann. rheum. Dis. 32 : 342
Measurement of DNA antibodies by double antibody
precipitation.
- 22) Grayon, M.F., V.M. Martin and R.L. Markham (1975)
Ann. rheum. Dis. 34 : 373
Antinative DNA antibodies as reaction to pyrazole
drugs.
- 23) Harbers, E. (1965)
Dtsch. med. Wschr. 90 : 2074
Zur Rolle der Histone und der sauren Proteine in
den Desoxyriboproteinen (Nucleohistonen) des
Zellkerns.
- 24) Harbers, F. (1968)
Thieme, Stuttgart, S. 18
Nukleinsäuren.
- 25) Harpey, J.R. (1974)
Ann. Allerg. 33 : 256
Lupus-like syndrome induced by drugs.
- 26) Helmke, K. V. Wölke und K. Federlin (1974)
Z. Immunitätsforsch. 148 : 162
Eine Immunfluoreszenzoptische Methode zum Nachweis
von Anti-DNS Antikörpern.

- 27) Helmke, K., B. Schaeben and K. Federlin (1976)
Therapiewoche 29 : 1861
Anti-DNS-Antikörper bei Patienten mit Lupus erythematosus disseminatus und Nierenbefall.
- 28) Helmke, K., B. Schaeben and K. Federlin (1977)
Ann. rheum. Dis. 36, Suppl. 96
Measurement of DNA-antibodies in patients with SLE and other autoimmune diseases using various techniques.
- 29) Helmke, K., E. Boehler, H.G. Velcovsky und K. Federlin (1977)
Therapiewoche 29 : 5280
Antikörper gegen Einzelstrang-DNS bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und anderen Kollagenosen.
- 30) Helmke, K. (1978)
Therapiewoche 28 : 5835
Diagnostischer Fortschritt im Bereich der Kollagenosen im engeren Sinne durch Bestimmung anti-nukleärer Faktoren.
- 31) Helmke, K. und K. Federlin (1978)
4th Europ. Immunol. Meet., Budapest.134 (Abstract)
Interrelationship of antibodies to ss- and ds-DNA in patients with connective tissue diseases.
- 32) Holborow, E.I., D.M. Weir and C.D. Johnson (1957)
Brit. Med. J. 5047 : 732
A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei.
- 33) Izui, S. P.H. Lambert, G.J. Fourie, H. Turler and P.A. Miescher (1976)
J. exp. Med. 145 : 1115
Features of systemic lupus erythematosus in mice injected with bacterial lipopolysaccharids. Identification of circulating DNA and renal localisation of DNA-anti-DNA complexes.
- 34) Kahn, B.H., G.C. Sharp, W.S. Irvin, O.S. Kantor, C.A. Gardener, M.K. Bagby, H.M. Perry and C.K. Osterland (1972)
Ann. Int. Med. 76 : 365
Immune response to hydralazine and nuclear antigens in hydralazine induced lupus erythematosus.
- 35) Kalden, J.R., J. Zimmer and H. Deicher (1976)
Inn. Med. 3 : 5
Die Bedeutung von Serum-Antikörpern gegen ds-DNS für die Diagnostik und klinischen Verlauf von Patienten mit einem systemischen Lupus erythematosus.
- 36) Karsch, J., J.H. Klippel, J.E. Balow and J.L. Decker (1979)
Arthr. and Rheum. 22 : 7
Mortality in lupus nephritis.
- 37) Koffler, D., P.H. Schur and H.G. Kunkel (1967)
J. exp. Med. 126 : 607
Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus.

- 38) Koffler, D., R.J. Carr, V. Agnello, R. Thoburn and H.G. Kunkel (1971)
J. Exp. Med. 134 : 294
Antibodies to polynucleotides in human sera:
Antigenic specificity and relation to disease.
- 39) Lange, A. (1978)
Clin. exp. Immunol. 31 : 472
Evaluation of the simultaneous estimation of
anti-ds-DNA and anti-ss-DNA antibodies for
clinical purposes.
- 40) Lightfoot, R.W., B.P. Redecha and N. Levesanos (1975)
Scand. J. Rheum. 11 : 52
Longitudinal studies of anti-DNA antibody levels
in SLE.
- 41) Lubiniecki, A. (1976)
Am. J. Clin. Pathol. 66 : 892
Comparison of mouse liver sections and cultured
mouse fibroblasts as substrates for the detection
of ANA.
- 42) Maini, R.N. (1977)
Current topics in Immunol. No. 7
Immunology of the rheumatic diseases.
- 43) Marmur, J. (1961)
J. Mol. Biol. 3 : 208
A procedure for the isolation of DNA from micro-
organisms.
- 44) Merten, U.P. and H.P. Seelig (1978)
Lab. med. 2 : 215
Interne und externe Qualitätskontrolle bei
immunfluoreszenz-serologischen Untersuchungen.
- 45) Müller, W. (1978)
Therapiewoche 28 : 5809
Immunologische Rheumadiagnostik aus klinischer Sicht.
- 46) Parker, M.O. and G.P. Kerby (1974)
Ann. Rheum. Dis. 33 : 465
Combined titre and fluorescent pattern of IgG
antinuclear antibodies using cultured monolayers
in evaluating connective tissue diseases.
- 47) Pinkus, T., P.H. Schur, J.A. Rose, J.L. Decker and N. Talal (1969)
New Engl. J. Med. 281 : 701
Measurement of serum DNA binding activity in
lupus erythematosus.
- 48) Polishuk, W.Z., Y. Beyth and G. Izak (1971)
Lancet II : 270
Antibodies in pregnant women.
- 49) Riley, R.L., H. McGrath Jr. and R.P. Taylor (1979)
Arthr. and Rheum. 3 : 219
Detection of low avidity Anti-DNA antibodies in
systemic lupus erythematosus.

- 50) Rodnan, G.P., E. Lipinski and J. Luksick (1979)
Arthr. and Rheum. 22 : 2
Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized skleroderma.
- 51) Rosenthal, N.F. und B.D. Stollar (1976)
Dtsch. med. Wschr. 101 : 379
Differenzierung der antinukleären Antikörper zur Verbesserung ihrer diagnostischen Aussagekraft.
- 52) Sharp, G.G., W.S. Irvin, E.M. Tan, R.G. Gould and H.R. Holman (1972)
Am. J. Med. 52 : 148
Mixed connective tissue disease - an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen.
- 53) Schur, P.H. and J. Sandson (1968)
New Engl. J. Med. 273 : 533
Immunological factors and clinical activity in Lupus erythematosus.
- 54) Schur, P.H., M. Monroe and N. Rothfield (1972)
Arthr. and Rheum. 15 : 174
The γ -G subclasses of antinucleic acid antibodies.
- 55) Steinbrocker, M.D., C.H. Traeger and R.C. Battermann (1949)
J. Am. Med. Ass. 8 : 659
Therapeutic criteria in Rheumatoid arthritis.
- 56) Talal, N., R.J. Pillarisetty, D.E. de Horatius and R.P. Messner (1962)
Clin. Exp. Immunol. 25 : 377
Immunologic regulation of spontaneous antibodies to DNA and RNA. I. Significance of IgM and IgG antibodies in SLE patients and asymptomatic relatives.
- 57) Tan, E.M. and P.M. Natali (1970)
J. Immunol. 4 : 902
Comparative study of antibodies to native and denatured DNA.
- 58) Winfield, J.B., D. Koffler and H.G. Kunkel (1975)
J. clin. Invest. 56 : 563
Specific concentration of polynucleotide immune complexes in cryoprecipitates of patients with SLE.
- 59) Wold, R.T., F.E. Young, E.M. Tann and R.S. Farr (1968)
Science 162 : 806
DNA-antibody: a method to detect its primary interaction with DNA.

Publikationen mit Resultaten der vorliegenden
Doktorarbeit

Zeitschriften:

Helmke.K., R.Scheuermann und K.Federlin

Verlaufsbeobachtungen antinukleärer Faktoren
bei Patienten mit SLE, RA und Sklerodermie
Z. Immun. Forsch. 155. 26 1978

Helmke.K., R.Scheuermann, J.Teuber und K.Federlin

Immunglobulinklassen und Komplementfixation
antinukleärer Antikörper im Verlauf verschiedener
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
Verh. Dtsch.Ges. Rheumatol. 6, 134-139 1980

Helmke.K., R.Scheuermann, T.Boeder, M.Oppermann, K.Federlin

Antinukleäre Antikörper in der Diagnose von
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
Klin. Wochenschrift, in Druck

Kongresse:

Helmke.K., R.Scheuermann, J.Teuber, K.Federlin

Antinukleäre Faktoren: Immunglobulinklassen
und Fraktionen im Verlauf sog. Kollagenosen
18. Tagung der dt. Ges. f. Rheumatologie
Wien 1978

Scheuermann. R., K.Helmke, K.Federlin

Beziehung zwischen Krankheitsverlauf und
ANF-Serologie bei Patienten mit Lupus erythematodes
disseminatus, rheumatoider Arthritis und Sklerodermie
85. Tagung der Gesellschaft für innere Medizin
Wiesbaden, 22.-26.April 1979

Scheuermann, R., K. Helmke, K. Federlin

Zur klinischen Bedeutung des Nachweises antinukleärer
Faktoren unterschiedlicher Komplementfixation und
Immunglobulinklassen

IX. Europäischer Kongress für Rheumatologie
Wiesbaden, 2.-8. September 1979

Debus, M., K. Helmke, M. Oppermann, R. Scheuermann, J. Teuber

Nachweis zirkulierender Immunkomplexe mit einer
Laser-Nephelometrie-Methode in den Seren von
Patienten mit LED, RA und Normalpersonen sowie
Interaktionen mit Rheumafaktoren

IX. Europäischer Kongress für Rheumatologie
Wiesbaden, 2.-8. September 1979

Helmke, K., R. Scheuermann, T. Boeder, K. Federlin

Clinical and pathological significance of ANA
and anti-DNA-antibodies during D-Penicillamine
treatment

Penicillamine 1980 U.K. Workshop
October 15th, 16th and 17th 1980

Mein Dank gilt Herrn P.D. Dr. Helmke für das
Überlassen des Themas und die Betreuung während
der Ausarbeitung

Lebenslauf

11. Juli 1949 In Offenbach als ältester Sohn der Frau
Lotte Scheuermann geboren.

April 1956-März 1965 Besuch der Volksschule in Offenbach

April 1965 -
September 1968 Maschinenschlosserlehre bei der Firma Stöhr
in Offenbach

September 1968 -
September 1969 Besuch des Aufbauzuges der Gewerblichen Berufs-
schule in Offenbach mit Abschluß der Fachschul-
reife

September 1969 -
September 1970 Berufstätig und zwischenzeitlich Besuch einer
Spachschule in London

September 1970 -
Dezember 1973 Besuch des Studienkollegs in Laubach mit Erwerb
der Hochschulreife

Januar 1974 -
April 1974 Tätigkeit als OP-Pflegehelfer in der Chirurgischen
Klinik in Gießen

April 1974 -
Oktober 1974 Studium der Mathematik und Anglistik an der
Justus-Liebig-Universität in Gießen

Oktober 1974 -
Oktober 1980 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-
Universität in Gießen mit Abschluß Staatsexamen

Oktober 1980 Approbation als Arzt

Seit Dezember 1980 Marinestabsarzt im Bundeswehrkrankenhaus Kiel

Seit dem 19. Juli 1971 bin ich verheiratet

Gießen 1981

